

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

860

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Françoise THIERRY

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

Née à Paris, le 3 Juillet 1895

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
L'ANESTHÉSIE PROLONGÉE
A L'ÉVIPAN SODIQUE

Président : M. F. BEZANÇON, *Professeur*

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1935

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	N...
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (Henri) . Pathologie médicale.
 BERNARD Étienne. Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD..... Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER Pathologie médicale.
 DOGNON..... Physique.
 FEY Urologie.
 GALLIARD..... Parasitologie.
 GASTINEL..... Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD..... Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri) ... Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL ... Obstétrique
 LAROCHE (Guy) . Pathologie médica
 LEMAIRE Pathologie expérimentale
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY..... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI .. Neurologie et Psychiatrie
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET... Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING..... Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIÈVRE... Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHT Physiologie.
 SANNIÉ..... Chimie biologique.
 SÈNÈQUE..... Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.
 J. BEZANÇON... Hydrologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.

MM.

LEROUX..... Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ABRAMI	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE ..		BROCQ.....	
AUBERTIN		CADENAT.....	
BRULÉ		GATELLIER	
CHABROL.....		HEITZ-BOYER...	
CHIRAY		MOURE	
DONZELOT		QUENU	
DUVOIR.....		SCHWARTZ.....	
LIAN		VELTER	
PASTEUR - VALLERY - RADOT.....			
SÉZARY			
MM.			
ECALLE	} Clinique obstétricale.		
GUÉNIOT			
LE LORIER.....			
LÉVY-SOLAL			
METZGER			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.
FREY.....	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE
DE MON PREMIER MAÎTRE, MON PÈRE

LE DOCTEUR HENRY THIERRY

Inspecteur général des Services d'Hygiène de Paris
Membre du Conseil Supérieur d'Hygiène

A MA MÈRE

A MA SŒUR

A MON BEAU-FRÈRE

LE DOCTEUR ANDRÉ AUBIN

Oto-Rhino-Laryngologiste des Hôpitaux

A MON ONCLE

LE PROFESSEUR LOUIS HUGOUNENQ

Doyen Honoraire de la Faculté de Médecine de Lyon

A LA MÉMOIRE DE MES COUSINS
ET DE MES CHERS COMPAGNONS DE JEUX

DISPARUS DE 1914 A 1918

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

LE PROFESSEUR FERNAND BEZANÇON

Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôpital Laënnec

A MONSIEUR LE DOCTEUR M. T. MORGAN

Délégué de la Grande Bretagne
à l'Office International d'Hygiène Publique
Membre du Comité d'Hygiène de la Société des Nations

A MONSIEUR LE DOCTEUR L. SECHEHAYE

Chirurgien à Genève

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

M. LE PROFESSEUR BEZANÇON.

M. LE PROFESSEUR GOSSET.

M. LE PROFESSEUR LENORMANT.

M. LE PROFESSEUR LEMIERRE.

Externat :

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BRULÉ.

M. LE DOCTEUR SAINTON.

M. LE PROFESSEUR RATHERY.

M. LE DOCTEUR RIBADEAU-DUMAS.

A MESSIEURS

LE PROFESSEUR LENORMANT

Membre de l'Académie de Médecine
Chirurgien de l'Hôpital Cochin

LE PROFESSEUR LEMAITRE

Oto-Rhino-Laryngologiste de l'Hôpital Lariboisière

LE PROFESSEUR AGRÉGÉ HEITZ-BOYER

Chirurgien de l'Hôpital Lariboisière

LE DOCTEUR A. BRECHOT

Chirurgien de l'Hôpital Saint-Antoine

LE DOCTEUR JEAN BERGER

Chirurgien de l'Hôpital Necker

A MONSIEUR LE DOCTEUR LOUIS MARTIN

Directeur de l'Institut Pasteur
Membre de l'Académie de Médecine
Président du Conseil Supérieur d'Hygiène

A MONSIEUR ERNEST FOURNEAU

Membre de l'Académie de Médecine
Chef de Service à l'Institut Pasteur

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CHAMPY

Professeur d'Histologie à la Faculté de Médecine

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JENTZER

Chirurgien de l'Hôpital Cantonal de Genève

A MONSIEUR LE DOCTEUR OLTRAMARE

Chirurgien-adjoint à l'Hôpital Cantonal de Genève

A MONSIEUR JACQUES TREFOUEL

Chef du Laboratoire de Chimie Thérapeutique de l'Institut Pasteur

ET A MADAME JACQUES TREFOUEL

A MONSIEUR LE DOCTEUR IVAN BERTRAND

Directeur de l'École Pratique des Hautes Etudes

A MONSIEUR LE DOCTEUR JACQUES DELARUE

Chef de Laboratoire à la Faculté de Médecine

A MONSIEUR DANIEL BOVET

Assistant au Laboratoire de Chimie Thérapeutique de l'Institut Pasteur

A MONSIEUR LE DOCTEUR PAUL DE MOOR

Chirurgien-adjoint du Centre des Tumeurs à l'Université de Bruxelles

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LESBOUYRIÈS

Professeur à l'École de Médecine Vétérinaire d'Alfort

QU'ILS VEUillent BIEN TROUVER ICI L'EXPRESSION DE NOTRE
RECONNAISSANCE POUR L'ACCUEIL ET L'AIDE QU'ILS ONT BIEN
VOULU NOUS ACCORDER DANS L'EXÉCUTION DE CE TRAVAIL.

A MESSIEURS

P. FREDET, L. GUILLEMOT, E. HALPHÉN,
J. CATHALA, P. HUET, R. SOUPAULT, P. BOURGEOIS

Médecins et Chirurgiens des Hôpitaux

A MES AMIS

R. KOURILSKY ET A. LAMBLING

Médecins des Hôpitaux

RENÉ MARTIN

Médecin de l'Hôpital Pasteur

RENÉ DONTOT

Professeur au Lycée Saint-Louis

LES DOCTEURS M. HOUDRÉ, P. OPPENOT, P. ROLLAND

INTRODUCTION

La liste déjà longue des anesthésiques employés dans la pratique chirurgicale peut faire paraître superflu le besoin d'en utiliser de nouveaux. D'ailleurs, l'éther grâce au masque d'OMBRÉDANNE est bien souvent considéré comme l'anesthésique idéal, qu'on aurait tort de remplacer.

Cependant le souci d'améliorer la narcose, dont témoignent les travaux constants depuis de longues années, de FREDET, DESMARETS, MONOD ; la création d'une Société d'anesthésie et les efforts qu'elle apporte au perfectionnement de cette branche de l'activité chirurgicale, semblent prouver que des lacunes demeurent à combler.

En effet, si l'on examine de plus près la question de l'anesthésie, et si l'on veut bien prendre en considération toutes les données du problème, on constate qu'aucun des anesthésiques jusqu'ici employé n'apporte toutes les qualités requises pour être utilisable dans tous les cas ; c'est-à-dire : 1^o ménager le psychisme du malade, ce qui est nécessaire non seulement au point de vue humain, mais peut-être aussi pour la menée à bonne fin de l'intervention ; 2^o permettre l'acte chirurgical, par une anesthésie donnant la résolution musculaire complète, sans risque grave d'ordre général ; 3^o n'apporter aucune possibilité de complication post-anesthésique sérieuse venant s'ajouter aux risques post-opératoires.

Passant rapidement en revue les modes d'anesthésie les plus couramment pratiqués, nous constatons que chacun d'eux comporte ses inconvénients et ses contre-indications.

Le Protoxyde d'azote dont l'innocuité serait absolue mis entre des mains expérimentées, n'est pas un anesthésique

puissant ; il procure une narcose, qui demande à être complétée par l'administration d'un anesthésique volatil.

L'anesthésie par le chlorure d'éthyle, comporte le risque de syncope réflexe. De plus, il se montre un anesthésique faible, à marge de toxicité étroite, qu'on ne peut employer qu'en anesthésies brèves ne demandant pas une résolution musculaire complète et prolongée.

Le Chloroforme, anesthésique puissant, apporte lui aussi ses possibilités d'accidents mortels réflexes. Si cette éventualité est rare, son action nocive sur le fonctionnement hépatique est, au contraire, fréquente et parfois sévère. On redoute donc toujours, pour les complications graves qu'il peut entraîner, de l'utiliser chez des malades présentant des antécédents hépatiques ou rénaux.

L'éther enfin, dont la sécurité est très grande, quant aux accidents mortels de la période anesthésique proprement dite, a l'inconvénient, s'il est administré en masque clos, de provoquer une hypersécrétion dans les voies respiratoires supérieures et une congestion gênante au cours des interventions sur la face. De plus, il est responsable de bien des complications pulmonaires post-opératoires, ce qui en fait rejeter l'emploi chez tous les malades antérieurement atteints de lésions pulmonaires.

La plupart de ces anesthésies par inhalation comportent en outre des suites au cours du réveil, qui pour être bénignes n'en sont pas moins pénibles à subir.

L'introduction des anesthésiques de base ne marque qu'un progrès relatif, puisque leur administration implique un complément volatil dont les inconvénients amoindris, demeurent cependant. En outre, le sommeil persistant plusieurs heures, est toujours appréhendé.

Les anesthésies rachidiennes, encore ardemment discutées n'ont en tout cas que des indications limitées.

Il en est autrement de l'anesthésie locale, qui, grâce à tous les perfectionnements que lui ont apporté ces dernières années semblait devoir prendre aux dépens de l'anesthésie générale, une place chaque jour plus grande. Cette méthode ne s'est pas toujours révélée fidèle et suffisante ; de plus, l'épreuve nerveuse et psychique que comporte une

opération longue et douloureuse telle qu'une résection gastrique faite sous anesthésie splanchnique, n'est peut-être pas absolument inoffensive, il est tout au moins compréhensible qu'on veuille l'adoucir.

L'absence d'anesthésique respectant l'intégrité des parenchymes et pouvant être utilisé à la place de l'anesthésie locale chaque fois que la narcose par inhalation est gênante ou contre-indiquée, nous a fait tenter l'emploi de l'Évipan.

L'Évipan sodique, venait d'être introduit en Allemagne dans la pratique chirurgicale. Ce nouveau barbiturique administré par voie intra-veineuse avait des propriétés tout à fait particulières : la narcose qu'il provoque est immédiate, son activité anesthésique est puissante et son action très brève. Il permettait ainsi des anesthésies complètes de si courte durée, qu'on l'utilisa même en anesthésies de consultation. Cette méthode prit immédiatement une certaine extension et actuellement la narcose brève par l'Évipan est très généralement répandue, ainsi qu'on témoigne une lourde bibliographie.

Cet anesthésique n'était à cette époque administré qu'en injection unique, à doses proportionnées au poids, suivant les règles indiquées par SPECHT, ANSCHÜTZ. C'est alors que FRIEDMANM, en Allemagne, SECHEHAYE en Suisse, lui appliquèrent la technique autrefois pratiquée par BURCHARDT pour les anesthésies intraveineuses à l'éther : réinjections par l'intermédiaire d'un goutte à goutte intraveineux de sérum glucosé ou physiologique.

JENTZER, à Genève, donna à cette anesthésie l'extension justifiée qu'elle pouvait acquérir en grande chirurgie : dans un article paru, en avril 1934, dans la *Presse Médicale*, il apportait une statistique déjà importante d'anesthésies de longue durée.

MONOD, puis LENORMANT, MÉNÉGAUX et SECHEHAYE, introduisirent cette méthode à Paris.

C'est à ce moment que nous eûmes le désir d'apprendre la technique de cette narcose : ayant été accueilli à la clinique chirurgicale de Genève avec la plus grande affabilité, nous avons pu assister à un certain nombre d'anesthésies et en donner nous-même. Nous avons été séduit par les qualités

indiscutables de l'Evipan. Il provoque le sommeil de la façon la plus rapide et la plus agréable, diminue le choc psychique et réduit les malaises post-anesthésiques. En outre, son innocuité semblait très grande.

Cependant, parmi les premiers essais qui furent faits en France, quelques accidents mortels survinrent qui jetèrent une lourde suspicion sur ce produit. Ne pouvant négliger l'éventualité de tels accidents, nous avons essayé de préciser leur nature en étudiant l'anesthésie prolongée chez l'animal ; si l'Evipan était inoffensif pour l'organisme, au cours d'une anesthésie brève, en était-il de même lorsqu'on prolongeait son action.

C'est l'étude entreprise dans ce but que nous rapportons ici : Nous exposerons en premier lieu, dans une étude clinique, la technique que nous utilisons et les observations de nos devanciers en les confrontant avec celles que nous avons pu recueillir au cours de nos anesthésies.

Nous aborderons ensuite une étude expérimentale, trop souvent incomplète, qui comprend trois ordres de recherches :

— Tout d'abord une brève Etude Physiologique par laquelle nous avons essayé d'apporter quelques éclaircissements aux faits relevés en clinique, éclaircissements qui permettent d'établir les règles rigoureuses devant régir ce mode d'anesthésie ;

— Puis une Etude Anatomo-Pathologique entreprise afin de déterminer la toxicité réelle du barbiturique, et qui nous permet d'apporter quelques précisions sur le mécanisme des accidents qu'il provoque.

— Enfin, une Etude Pharmacodynamique au cours de laquelle nous nous sommes proposé un double but : d'une part, établir la valeur et le mode d'action des thérapeutiques antidotes et synergiques déjà utilisées dans les anesthésies chirurgicales à l'Evipan ; d'autre part, essayer de déterminer le sens de l'action de ce barbiturique sur le système nerveux central et végétatif.

Nous avons eu besoin de nombreux concours pour réaliser ce travail et ce n'est que grâce à des amitiés dévouées que nous avons pu y parvenir.

HISTORIQUE

L'Anesthésie par les barbituriques, introduits par voie intraveineuse

L'anesthésie par voie intraveineuse était tentée depuis longtemps, mais c'est en 1920 seulement que, à la suite des travaux de ALDAY REDONNET, Gabriel et Daniel BARDET utilisèrent, pour la première fois, en anesthésie humaine, par voie intraveineuse, un dérivé barbiturique.

D. BARDET apprit « par des médecins français revenus de Russie après la Révolution, que les Russes, manquant d'anesthésique pendant la guerre, avaient utilisé en anesthésie générale, par voie intraveineuse, l'Hédonal, et s'en étaient montrés satisfaits ». Ayant étudié chez le chien l'anesthésie par le Somnifène, il l'essaie en anesthésie chirurgicale, CERNÉ l'utilise en psychiâtrie et en obstétrique en 1923.

Le Somnifène.

Le somnifène d'alors, répond à une formule, contenant en parties égales, la diéthylmalonylurée ou Véronal et la diallylmalonylurée ou Dial.

Cet anesthésique se montrait d'une toxicité nulle, à la dose employée, mais produisait une résolution musculaire insuffisante en chirurgie. Toutefois, la fonction des muscles lisses étant mieux conservée dans cette narcose qu'avec les anesthésiques volatils, le somnifène semblait particulièrement indiqué en obstétrique.

Sa lente élimination provoquait un sommeil minimum de 24 heures et pouvant durer, avec l'augmentation des doses, jusqu'à 6 jours ! D'autre part, à doses égales, actions très inégales.

Après les travaux de WIKI, fut substitué à cette formule

un nouveau mélange, dans lequel le dial était remplacé par l'allyl, le tout solubilisé par la diéthylamine.

Cette nouvelle formule du somnifène fut essayée en obstétrique par M^{lle} PERLIS et CLEITZ, en chirurgie par FREDET. Cette anesthésie se montrait encore insuffisante ; ce dernier y adjoint l'administration préalable d'un opiacé ; il la complète par l'emploi d'un anesthésique volatil. Cette méthode permet d'obtenir une anesthésie complète, dans tout le domaine chirurgical. Mais elle présente deux graves inconvénients : la durée excessive du sommeil, et une agitation violente parfois, pouvant se prolonger jusqu'au réveil.

Le Numal.

Devant ces inconvénients, le somnifène est abandonné, et remplacé par le Numal ou allylisopropyl-malonylurée.

Expérimentant les deux constituants du somnifène, FREDET avait constaté que les effets anesthésiques du véronal étaient à peu près nuls, tandis qu'il fallait lui attribuer, en partie, la prolongation excessive du sommeil et la somnolence consécutive.

Le Numal est administré comme le Somnifène : précédée d'une injection de morphine-scopolamine, la narcose doit être complétée par un anesthésique volatil. Ici, FREDET propose le protoxyde d'azote, moins toxique que l'éther.

La durée de l'anesthésie est de 3 ou 4 heures ; elle est suivie d'une somnolence qui ne dépasse guère 6 heures.

Obtenue par l'association de ces trois produits, cette anesthésie est complète, avec résolution musculaire et aréflexie totale. Toutefois, la durée encore prolongée du sommeil post-anesthésique, ainsi que la nécessité d'administrer trois toxiques, la font rejeter par la majorité des chirurgiens ; de plus, l'agitation pendant la période post-anesthésique est encore très fréquente, assez violente pour constituer un inconvénient non négligeable.

Le Pernocton.

Ce sel sodique ou acide Butyl B. Bromo-Propenylbarbiturique est introduit dans la pratique chirurgicale en 1927. Il

provoque une anesthésie immédiate, mais pas plus profonde que celle des autres dérivés barbituriques. BUMM, HEIM, VAUDESCAL, GAUSS, l'utilisent en obstétrique, le considérant comme un soporifique puissant, dont l'action demande à être renforcée par une injection préalable de morphine. Et on complète l'anesthésie également par l'adjonction d'éther ou de chloroforme.

La durée du sommeil est de 4 à 6 heures pour les doses moyennes ; elle a atteint 12 et 24 heures avec des doses plus élevées.

On retrouve ici les inconvénients communs aux anesthésiques barbituriques : la prolongation du sommeil, l'agitation relativement fréquente au cours de celui-ci ; de plus, des accidents respiratoires sont signalés et, dans des anesthésies suivies d'exitus, l'autopsie montre un degré de dégénérescence relativement prononcé des parenchymes hépatiques et rénaux, et des complications pulmonaires graves.

L'Amytal.

L'amytal ou iso-amyl-ethylmalonylurée est étudié expérimentalement par PAGE et CORYLLOS en 1926, puis par SWANSON, CHAMBERS, HINES, MILHORAT. Les résultats obtenus permettent à ZERFAS et MAC CALLUM, à LUNDY, de l'essayer en 1930 dans l'anesthésie chirurgicale.

Il est administré proportionnellement au poids ; une hyperesthésie très marquée se manifeste à la période sub-anesthésique. L'action anesthésique n'est pas plus intense que pour les dérivés jusqu'ici étudiés, et l'anesthésie de base qu'il peut déterminer doit être complétée par l'adjonction d'un anesthésique volatil. On lui associe également les anesthésiques locaux et même la rachianesthésie.

Le réveil est parfois rapide, le plus souvent il demande 4 à 5 heures pour se manifester. Pendant cette période, on peut voir apparaître un certain degré d'agitation, il est plus rare cependant avec cet anesthésique. L'action sur la respiration détermine également des complications pulmonaires. De plus, une paralysie vésicale est fréquemment observée.

Le Soneryl.

Le soneryl sodique ou butyl-ethyl-barbiturate de sodium est un anesthésique de base. Étudié par TIFFENEAU et CARNOT, en 1922, ce n'est que deux ans plus tard qu'une étude comparée de l'action anesthésique et de la toxicité des dérivés barbituriques, faite par LAUNOY, autorise DESPLAS et Mlle CHEVILLON à l'utiliser chez l'homme.

L'injection intraveineuse de soneryl est précédée la veille, de l'administration *per os*, du même produit.

Exceptionnellement, l'anesthésie a pu se montrer suffisante et n'a pas nécessité l'usage d'un anesthésique de complément.

Pratiquée 20 minutes avant l'anesthésie complémentaire, on obtient, par l'association Soneryl-éther ou Soneryl-chloroforme, une anesthésie complète, avec des doses minimales de l'anesthésique volatil.

La durée de l'anesthésie est beaucoup plus courte qu'avec les autres anesthésiques barbituriques dont nous venons de parler. Le réveil se produit parfois dès la fin de l'intervention, mais, dans d'autres cas, il se prolonge une ou plusieurs heures après l'anesthésie, et une somnolence persiste pendant 12 à 24 heures.

L'agitation peut ici aussi apparaître.

Les avantages de cette narcose consistent essentiellement dans la marge de sécurité beaucoup plus élevée avec ce produit qu'avec ceux précédemment utilisés, son innocuité envers les différents organes, et la suppression des opiacés.

Jusqu'ici, en concentration suffisante, les uréides déterminent une anesthésie profonde, on atteint presque en même temps une dose voisine de la dose toxique et, de toute façon, l'inconscience persiste alors pendant des heures et même des jours.

De plus, tous ces anesthésiques sont donnés proportionnellement au poids de l'individu. Une fois introduits dans la circulation, ils y demeurent et y déterminent leurs effets irrémédiablement, suivant la réceptivité de chaque sujet. Or, la sensibilité individuelle, qui joue avec tous les anesthé-

siques, est peut-être encore plus marquée avec les barbituriques et cette méthode d'administration, pour ne pas constituer un danger, ne doit utiliser que des doses faiblement anesthésiques.

Si on a pu, par des modifications progressives, obtenir des produits qui montrent des marges thérapeutiques de plus en plus larges, il faut toutefois, avec les différents dérivés barbituriques cités ci-dessus, rester encore assez loin de la dose d'anesthésie complète pour conserver une sécurité absolue.

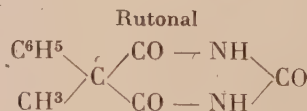
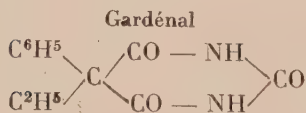
Aussi obtient-on, par tous ces barbituriques, une narcose de base, mais aucun d'eux ne permet la suppression de l'anesthésique volatil de complément, pour une intervention chirurgicale.

La question en était encore là, quand l'Evipan fut introduit dans la pratique anesthésique.

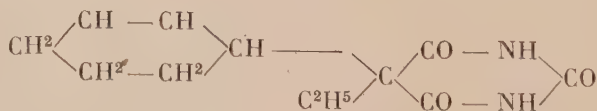
CHIMIE DE L'EVIPAN

Découvert par les chimistes KROPP et TRAUB, l'Evipan, introduit en thérapeutique en 1932 tout d'abord comme somnifère, est un barbiturique qui s'apparente à la fois aux dérivés malonylurés de la série grasse et de la série aromatique, c'est-à-dire au Véronal, Dial, Sonéryl, d'une part, Gardénal, Rutonal, d'autre part.

Le Gardénal ou Luminal est l'acide phényléthylbarbiturique, le Rutonal ou homologue inférieur, est l'acide phénylméthylbarbiturique.



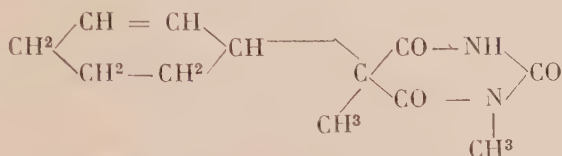
En introduisant dans le noyau phénylé du gardénal quatre atomes d'hydrogène, on a obtenu l'acide cyclohexénylbarbiturique, tétrahydrogardénal, connu sous le nom de Phanodorme.



De par ce groupement cyclohexényl, le phanodorme possède une action beaucoup plus rapide et brève que les autres hypnotiques barbituriques. Mais son action anesthésique est nulle.

En remplaçant, dans le rutonal, le groupement phénylé par le groupement cyclohexényle, on a obtenu le tétrahydro-rutonal ou acide cyclohexényl-méthylbarbiturique. De plus,

en substituant à l'un des atomes d'hydrogène de l'azote, un deuxième groupe méthyl, on a obtenu l'acide méthyl-5 cyclohexényl-5 N-méthylbarbiturique



ou Evipan.

L'introduction de ce groupement CH^3 semble conférer au barbiturique ses propriétés anesthésiques particulières. Son action est très rapide et de très courte durée, par sa destruction presque complète dans l'organisme : 97 % de la dose injectée. Son activité anesthésique est très grande, comparée à celle de tous les autres anesthésiques barbituriques.

Ces qualités ont justifié, après les études pharmacodynamiques de WEESE et de FRETWURST, son introduction dans la pratique anesthésique intraveineuse.

Tout d'abord, présenté sous forme de solution concentrée à 33 % dans du méthyldiglycol en ampoules, qu'on étendait extemporanément d'eau distillée, cette préparation, pour les quelques inconvénients qu'elle présentait en clinique, notamment l'agitation, fut remplacée par une solution purement aqueuse.

Actuellement, l'Evipan est livré sous forme de sel sodique, en ampoules de 1 gramme, que l'on dissout dans 10 centimètres cubes d'eau distillée au moment de son emploi.

L'acide N-méthyl-cyclohexényl-méthylbarbiturique qui, à proprement parler n'en est pas un, mais se comporte comme un acide très faible, est une poudre cristalline blanche, fondant vers 145° . Peu soluble dans l'eau, il se dissout facilement à l'état de sel sodique, mais celui-ci est facilement décomposé par le gaz carbonique de l'air en carbonate de soude et Evipan qui précipite ; c'est pourquoi les ampoules ne doivent être ouvertes qu'au moment de les utiliser et les solutions ne doivent guère être conservées au delà d'une heure.

ETUDE CLINIQUE

ETUDE CLINIQUE

Cette étude ne porte que sur soixante-deux anesthésies. Tout en reconnaissant l'insuffisance de ce nombre d'observations, nous espérons qu'elle sera en partie corrigée par l'impartialité apportée dans l'examen des effets de cet anesthésique et par l'attention avec laquelle nous nous sommes attaché à en rapporter les moindres particularités ou incidents.

Attention qui, d'autre part, expliquera la proportion élevée de remarques parfois péjoratives que nous avons pu faire : elles sont le fait d'une observation attentive plutôt que d'inconvénients réels. Nous avons en effet mis en évidence pour les discuter, bien des manifestations qui, au cours des narcoses par les autres anesthésiques habituellement utilisés, passent le plus souvent inaperçues.

Enfin notre étude n'a pu s'étendre aux interventions pour lesquelles nous voulions rechercher un anesthésique nouveau, en particulier à la chirurgie gastrique. La faute en revient à la méfiance que l'Evipan, utilisé sur des données encore inexactes, avait inspirée.

TECHNIQUE DE L'ANESTHÉSIE

Nous ne traiterons ici que de l'anesthésie à l'Evipan sodique, prolongée par des réinjections successives.

Nous exposerons la technique que nous avons apprise à la Clinique Chirurgicale de l'Hôpital Cantonal de Genève, service du Professeur JENTZER, où elle est devenue le seul anesthésique utilisé, en dehors de l'anesthésie rachidienne pour les interventions basses sur le périnée.

Préparation du malade

1^o *Diète*. — Les vomissements étant exceptionnels, il n'est pas indispensable que le malade soit à jeun pour recevoir cette anesthésie, ce qui permet son emploi dans la chirurgie d'urgence ; cependant, les vomissements pouvant se produire, soit au début de la narcose, soit au réveil, nous préférons laisser les malades recevoir la même préparation que pour les autres anesthésies : diète, purgation, lavement.

2^o *Médication pré-opératoire*. — Elle n'est pas pratiquée par tous les auteurs. Cependant, les recherches pharmacodynamiques de ces dernières années : de MOLITOR, de PICK, de STEINMETZER, tendent à démontrer l'intérêt des associations anesthésiques qui, atteignant des centres différents, augmentent la narcose sans que s'additionnent les toxicités.

Le GOOD et GSCHIEDL emploient le chloral par la voie buccale ; MOCKEL le véronal ou l'adaline, cependant que JARMAN contre-indique l'administration de barbituriques avant cette narcose.

Ce sont les opiacés qui sont le plus fréquemment utilisés : BAETZNER emploie l'association morphine-atropine et constate qu'elle allonge l'anesthésie ; alors que DEINHARDT nie cette action, dans 50 % des cas.

JARMAN et ABEL donnent de l'omnopon avec de la scopolamine ; BOIT, le dilaudid seul, CAFFIER, le dilaudid associé à l'atrinol.

CAILLERET ajoute à la morphine, la strychnine ; POLICETTI l'atropine à la spartéine.

MONOD et WYBAUW utilisent le sédol, mais surtout à titre de test pour éprouver la sensibilité du sujet à l'Evipan.

Pour KALMAN, LISSARD, CAFFIER, SUNDER-PLASMAN, CAILLERET et SÈCHEHAYE, la morphine diminuerait l'agitation post-opératoire en calmant la douleur.

WEESE, qui l'expérimente chez l'animal, constate l'action de la morphine, qui intensifie et prolonge la narcose, mais réduit la marge thérapeutique de l'Evipan.

En effet, si le barbiturique agit avec prédominance sur la région sous-thalamique (PICK) et la morphine électivement

sur le cortex, BARLOW, EDDY et SIMON, ont mis en évidence son action sur la respiration. Nous verrons que nous avons bien retrouvé, dans cette association Evipan-morphine, le double effet dépressif central qui approfondit l'anesthésie, mais aussi l'action dépressive respiratoire.

C'est pourquoi SUNDER-PLASMAN, MÉNÉGAUX et SÈCHE-HAYE recommandent d'administrer la morphine une heure avant l'anesthésie, et que PÉRARD et CAUSSÉ en rejettent l'emploi.

JENTZER injecte 1 centimètre cube de Pantopon à 2 % une heure avant l'intervention.

L'Evipan, par son action corticale réduite, procure comparé à l'éther et au chloroforme, une anesthésie moins profonde. Il nous paraît donc préférable, afin d'obtenir une insensibilité suffisante, tout en diminuant le risque de surdosage barbiturique, d'administrer au préalable un analgésique, dont l'action sédative rend efficace une dose d'Evipan insuffisante à elle seule.

Nous pratiquons chez nos malades une injection de 1 centimètre cube de Pantopon une heure avant l'anesthésie. A son défaut, nous utilisons l'Opial, fourni par l'Assistance Publique, à la dose de 1 ou 2 centimètres cubes, puisque celui-ci contient moitié moins de morphine que le Pantopon. Nous préférons ces extraits d'opium total à la morphine seule, car ils provoquent moins facilement les vomissements.

Nous n'avons que deux fois tenté des anesthésies sans morphine préalable. Nous avons eu de la toux au début (obs. 40 et 51) et n'avons jamais obtenu de résolution musculaire complète.

Nos expériences montrent, sur l'animal, un approfondissement de la narcose et un ralentissement du rythme respiratoire tels, qu'ils pourraient en faire redouter l'emploi chez les malades dont l'état général est très atteint. Mais il ne faut pas oublier que les rongeurs sont particulièrement sensibles à l'action de la morphine, et notre expérience nous a prouvé qu'il y avait avantage, chez les malades fragiles, à associer ces deux effets plutôt qu'à donner le barbiturique seul. On peut d'ailleurs, dans ce cas, réduire de beaucoup la dose d'Evipan.

Conditions d'administration

Le malade doit être anesthésié dans une salle réservée à cet usage, où, dans le calme et le silence, sera pratiquée la première injection qui établira la narcose. Ce n'est que complètement anesthésié qu'il sera transporté à la salle d'opération.

Dans nos services hospitaliers, ces conditions sont difficiles à obtenir : il faut changer le malade de table, l'installer dans la position exigée par l'intervention, alors que le trocart est en place dans la veine. Mais le sujet s'endort sans l'appréhension due aux préparatifs, sans bruit autour de lui et sans craindre qu'on ne commence à intervenir avant qu'il ne soit anesthésié. L'installation de la narcose en est facilitée. D'autre part, il est à l'abri des petites manœuvres : badiageonnage à l'iode, pose des champs, d'un ouvre-bouche, d'un speculum, passage d'une sonde, qu'il est si tentant de faire dès que le malade s'endort. Or, plus encore pour l'Evipan qui n'abolit pas la sensibilité comme les anesthésiques volatils, cette méthode est désastreuse.

Il est indispensable, pour obtenir une anesthésie complète, de mettre le malade, alors qu'il est inconscient mais encore sensible, à l'abri de toute excitation même tactile, sous peine de déclancher une défense qui demandera des doses supérieures d'anesthésique pour être vaine. Si quelques-unes de nos anesthésies n'ont pas été aussi bonnes qu'elles auraient dû l'être, c'est parce que nous avons laissé prématurément commencer ces manœuvres. La perfection des anesthésies obtenues dans le service du professeur JENTZER tient certainement pour une grande part à l'organisation de l'hôpital Cantonal, où le malade est anesthésié dans une salle voisine, mais directement sur la table d'opération qui, amovible, est roulée dans la salle d'opération seulement quand le malade ne réagit plus à la douleur.

Nous ne saurions trop insister sur ces conditions de calme et de tranquillité d'esprit qu'il faut obtenir du malade. Elles sont, plus encore pour cette narcose que pour les autres, le moyen d'administrer le minimum d'anesthésique.

Instrumentation

1^o *Seringue*. — Nous employons, comme dans le service de JENTZER, une seringue type Pauchet, à monture métallique et embout latéral. Elle présente divers avantages sur les seringues en verre : leurs ailettes métalliques permettent d'injecter plus facilement, leur graduation est plus rigoureuse, plus visible et les pistons adhèrent plus hermétiquement ; l'embout latéral facilite la position de la seringue et de l'aiguille, leur permettant d'être plus exactement dans le plan du bras et de la veine, et s'il se forme une bulle d'air elle est plus aisément évitable qu'avec l'embout central, de plus, cet embout métallique fixe, supprime l'embout séparé qui provoque des fuites ou des entrées d'air.

D'autres seringues ont été proposées : les unes faites par MERAT, JULIA, CADENAS, nous ne les avons pas employées, préférant jusqu'ici ce matériel simple. Celle du Dr BAYEUX, utilisée par HUSTIN et WYBAUW, est utilisée pour une autre technique sans adjonction de sérum.

Une seringue avec monture articulée, pouvant se fixer à la gouttière ou à la planchette, construite par LECOMTE DU NOUY, permet, par un dispositif particulièrement ingénieux, un dosage rigoureux au quart de centimètre cube et semble devoir rendre de grands services ; mais, telle qu'elle est actuellement, ne peut servir qu'aux anesthésies sans adjonction de sérum.

2^o *Aiguilles*. — Pour chaque anesthésie, nous utilisons trois sortes d'aiguilles, que nous faisons stériliser groupées dans un tube, pour chaque narcose :

a) une aiguille mousse dont la tige de 7 centimètres de long et de 10/10 de calibre, permet d'aspirer facilement l'eau distillée, puis la solution d'Evipan jusqu'au fond des ampoules ;

b) un trocart de TZANCK de 12/10 (petit modèle). Celui-ci nous a beaucoup facilité la tâche, surtout quand il est nécessaire, au cours de l'anesthésie, de changer la position du malade ; il ne traumatise pas la veine, évitant sa transfixion.

Nous avons ainsi un minimum d'ennuis : ou bien les veines

sont inaccessibles d'emblée et on doit renoncer à cette anesthésie, ou bien, une fois le trocart mis en place, les mouvements spontanés du malade ou les déplacements nécessités par l'intervention n'ont aucun inconvénient.

c) une aiguille à injection sous-cutanée fine et à biseau long, qui sert à réinjecter l'Evipan à travers le caoutchouc du goutte à goutte, lorsque celui-ci est mis en place.

3^o *Goutte à goutte.* — A la Clinique de Genève, on emploie un flacon dont le bouchon est muni d'une double tubulure. L'une est reliée au tube de caoutchouc qui sera fixé à l'aiguille, l'autre à une soufflerie, qui permet d'augmenter la pression dans le flacon. Ce flacon reposant lui-même dans un cristalliseur rempli d'eau chaude, qui maintient la température du sérum aux environs de 37°. Le tout fixé sur un pied à coulisse.

Ici, nous n'avons pas employé ce matériel un peu compliqué. Nous avons utilisé les gouttes à gouttes tels qu'ils existent dans chaque service hospitalier : soit flacon muni de deux tubulures et fixé le goulot en bas, soit bock spécial pour cet usage, soit ampoule scellée. Nous avons fait tiédir au bain-marie le sérum et l'avons enveloppé dans du coton cardé. Il se maintient ainsi, pratiquement assez chaud, pendant toute la durée de l'intervention. On suspend le bock à un support à coulisse, environ 80 centimètres au-dessus du niveau de l'aiguille.

Ce flacon ou bock est muni d'un tube de caoutchouc, stérilisé bien entendu, d'environ 60 centimètres de long, un index en verre permet de surveiller l'écoulement du liquide. Un presse-tube à vis est placé au-dessus de cet index et permet de régler la vitesse d'écoulement avant de commencer l'anesthésie. Tout ce matériel peut servir pour plusieurs anesthésies sans être restérilisé.

A la partie inférieure de cet index en verre se fixe un autre tuyau de caoutchouc, qui doit être, lui, de petit calibre et à parois minces : trop gros, il s'aplatit facilement et ne peut se fixer à l'olive-embout ; à parois épaisses, il ne peut être facilement traversé par l'aiguille pour les réinjections. Ce tuyau doit avoir environ 40 centimètres de long et est terminé par une olive-embout s'adaptant au trocart. Cette partie du

goutte à goutte devra être changée et stérilisée pour chaque anesthésie.

Une pince à hémostase sera posée au-dessous du presse-tube à vis, afin que celui-ci, réglé à l'avance, il n'y ait qu'à retirer la pince, au moment d'injecter le sérum.

4^o *Le sérum* sera : soit du sérum-glucosé, soit du sérum physiologique. Nous préférons le sérum glucosé qui est un toni-cardiaque et qui, peut-être, facilite l'anesthésie (1). JENTZER, OLTRAMARE et PONCET pensent qu'il y aurait saturation de la cellule hépatique par le glucose, et peut-être alors ralentissement de la dissociation de l'Evipan ; mais ceci n'a pas été démontré. Par contre, EXNER, en 1921, remarquait que les diabétiques et les femmes enceintes, qui présentent fréquemment de la glycosurie, s'endormaient facilement. Il essaie l'injection de 40 centimètres cubes de sérum glucosé à 25 %, 10 heures avant une anesthésie à l'éther. Sauf chez les alcooliques et les grands nerveux, il obtient une amélioration de la narcose : pas d'agitation au début, diminution de la dose d'anesthésique à employer et suppression des vomissements post-anesthésiques. De plus, ISAAC et FLANDIN ont cru remarquer son heureuse influence dans un coma barbiturique.

Nous avons essayé, chez le chien, le sérum glucosé et le sérum physiologique. Sans pouvoir le démontrer de façon précise, nous avons trouvé les anesthésies avec sérum glucosé plus douces et les animaux plus calmes. Nous l'avons vérifié également chez le rat avec plus de précision (voir, p. 213) et avons observé un sommeil plus calme, plus profond, plus durable.

Ce sérum sera employé, soit à la concentration de 5 %, soit, pour des malades fatigués ou pour une intervention longue, à 20 %, jamais plus concentré, le sérum hypertonique pouvant provoquer un shock et n'étant pas sans avoir quelque inconvénient pour les cellules rénales.

5^o *Quelques bandelettes* de leucoplastes de 10 centimètres de long environ, sur 1 à 1 cm. 1/2 de large, destinées à maintenir, fixé au bras, le tuyau du goutte à goutte.

(1) Cette question vient d'être longuement exposée dans le rapport de M. Jentzer aux Congrès de Schaffouse et de Bruxelles, ses arguments cliniques portant sur 2.024 anesthésies semblent justifier l'adjonction du glucose à la narcose à l'Evipan.

6° *Une planchette.* Tout ceci prêt, nous plaçons entre la table d'opération et le matelas qui la recouvre, l'extrémité d'une *planchette*. Celle-ci destinée à soutenir le bras du malade, matelassée de coton cardé, longue de 70 centimètres large de 12, recouverte de toile cirée, est munie de deux bandes de toile pour fixer le bras au-dessus du coude et au poignet, laissant dégagées les veines du pli du coude que nous utiliserons pour l'injection. Le malade doit être alors dans l'impossibilité de plier le bras.

L'hôpital Cantonal de Genève possède un matériel parfait. La table d'opération, interchangeable, permet d'endormir le malade hors de la salle d'opération, tout en évitant d'avoir à le déplacer une fois endormi, pratique qui, nous l'avons vu plus haut, comporte de grands avantages.

A cette table, un dispositif permet de fixer une courte gouttière métallique, munie d'un petit matelas de caoutchouc. Cette gouttière permet de fixer parfaitement le bras, occupe un minimum de place et évite les compressions pouvant entraîner de petites parésies, si l'intervention est longue, signalées par JENTZER, OLTRAMARE et PONCET, WYBAUW.

Jusqu'ici, nous avons dû nous contenter de la planchette, parfois un peu gênante pour l'aide et ne réalisant pas une immobilisation parfaite.

Technique d'injection

L'Evipan est livré par le fabricant en 2 ampoules, l'une contenant 1 gramme de sel sodique, l'autre 10 cc. 5 d'eau distillée ; on prépare la dissolution extemporanément. Le fabricant recommande de rejeter les ampoules dont le sel ne se dissoudrait ni rapidement, ni complètement. Il est toutefois nécessaire de faire barbotter une ou plusieurs fois.

L'injection se fait à la veine du pli du coude. Nous avons rarement, mais quelquefois, dû renoncer à l'anesthésie parce que la veine, à ce niveau, était inaccessible, SECHEHAYE conseille de la faire, dans ce cas, à la saphène, MONOD de dénuder celle-ci en avant de la malléole ou de faire l'injection à la veine dorsale du pouce. Mais nous n'avons jamais eu

à la fois l'indication impérative de l'anesthésie à l'Evipan, et l'impossibilité de nous servir de l'une des veines du pli du coude.

1^o Doses

L'anesthésie prolongée à l'Evipan doit être dosable, réglable, gouvernable et individuelle, autant que tout autre anesthésie par un produit volatil ou gazeux (MONOD).

Tous les schémas, tous les tableaux de dosage de DEINHARDT, VOSS, SPECHT, KOSTER, sont inexacts, de par la sensibilité individuelle, et par là même dangereux.

S'il est vrai que certaines bases peuvent être établies sur des moyennes et qu'une anesthésie s'installe entre 3 et 8 centimètres cubes, il ne faut pas oublier cette image saisissante de SECHEHAYE : « JENTZER a fait une gastrectomie avec 40 centimètres cubes d'Evipan, et j'ai fait une amputation de cuisse avec 2 centimètres cubes. »

Rien ne peut mieux montrer la variation considérable de la sensibilité individuelle. Variation due au sujet, due sans doute aussi au mode d'action de l'Evipan qui, beaucoup plus diencéphalique que cortical, joue avec le tonus végétatif de chaque individu.

D'autre part, ces tableaux indiquaient la dose à donner, suivant le poids, l'âge, le sexe, pour une anesthésie brève par injection unique.

Etant établi, par les études faites sur l'animal, que la dose mortelle était 4 fois pour le chien, 3 fois pour le chat, la dose anesthésique, ces auteurs se croyaient à l'abri de surdosages en demeurant dans des limites inférieures à cette dose toxique. Or, les faits ont prouvé, que cette marge thérapeutique, vraie pour l'animal sain, se révélait erronée pour l'homme malade, puisqu'elle a provoqué des accidents mortels.

Elle est fausse sans doute par deux mécanismes. L'un, parce que la marge thérapeutique peut se trouver diminuée dans un organisme déficient ; mais peut-être simplement parce que, dans un organisme infecté, le seuil anesthésique étant abaissé, on atteint d'emblée, avec une dose calculée théoriquement à l'avance, la dose mortelle.

Il n'est donc pas certain que, chez les malades qui présentent un état général grave, la narcose à l'Evipan soit plus dangereuse qu'une autre, mais seulement qu'elle doit être réglée, comme on le fait d'ailleurs pour tous les anesthésiques par inhalation, d'après la réceptivité du sujet. On ne donne ni l'éther, ni le chloroforme, ni le protoxyde d'azote proportionnellement au poids de l'individu. Pourquoi ce qui est faux pour ceux-ci serait-il vrai pour celui-là ?

Le dosage individuel s'impose donc logiquement.

Après bien des tâtonnements, les divers auteurs sont arrivés à une méthode relativement précise, permettant un dosage assez rigoureux.

C'est cette méthode, avec des modalités différentes, qu'emploient maintenant DOMANIG, STARLINGER, SPITZER, SCHLUTZ, JENTZER, MONOD, SECHEHAYE, WYBAUW et tant d'autres. C'est la seule qui devrait être utilisée. Mais, ainsi que concluent MÉNÉGAUX et SÈCHEHAYE « assez délicate, l'administration du produit nécessite l'intervention d'un anesthésiste entraîné et prudent ». Car la technique à employer demande un certain entraînement, pour que ces divers temps soient aisément décelables. C'est ainsi que WYBAUW reconnaît « combien le maniement d'un tel produit se perfectionne par l'habitude ».

Il est presque généralement admis maintenant, ainsi que l'a indiqué HOLTERMANN, que « la dose de la narcose est proportionnelle à la dose de sommeil ». Il suffira d'observer, chez chaque malade, la dose qui provoque celui-ci pour déterminer la dose anesthésique.

Au cours de l'injection, qui doit être, de l'avis de tous maintenant, poussée lentement, on voit en quelques secondes, rarement quelques minutes, le malade s'assoupir, bâiller, puis perdre connaissance. Les réflexes cornéens, disparaissent en général précocement, mais ils sont parfois conservés. Puis la résolution musculaire apparaît progressive, jusqu'à ce qu'elle détermine, par relâchement des masticateurs, la chute de la mâchoire. Il est exceptionnel qu'elle ne soit pas nette, mais il faut parfois savoir la mettre en évidence (WYBAUW).

Pour les uns, le repère dit « de sommeil » est la perte de

conscience : LAUBER, DECKER, WOLF, MONOD, se basent sur le moment où le malade cesse de compter. Pour les autres c'est le sommeil réel avec respiration profonde, plus ou moins accompagné de ronflement. Pour la majorité des auteurs, c'est la *chute de la mâchoire*.

Celle-ci, témoignant d'un degré d'imprégnation plus régulière, est le test qu'ont adopté GOHRBANDT, VON SAILER, KARASEK, SCHLUTZ, PÉRARD, SICARD, TERRACOL, SÈCHE-HAYE, JENTZER.

Voici la technique utilisée à la Clinique de Genève, celle que nous employons.

Le relâchement du maxillaire inférieur obtenu, nous doublons la quantité injectée. Pourtant, apportant un léger correctif, nous injectons un peu moins du double chez les malades qui se sont endormis avec de petites doses : 2 ou 3 cm³, et nous augmentons de 1 cm³ ou 2 chez ceux qui se sont montrés plus résistants.

Nous ne parlons pas, ici, des nerveux, des agités, des alcooliques, nous verrons plus loin qu'ils demandent bien davantage.

Les doses ainsi évaluées, puis constatées efficaces, se sont montrées d'une extrême variabilité : 4 à 22 cm³.

Il faut cependant signaler deux insuffisances à cette méthode :

1^o *Quand la chute de la mâchoire ne se produit pas :*

Eventualité rare, il est vrai, Il faut, dans ce cas, à l'aide d'une pince ou d'une aiguille, vérifier la sensibilité cutanée persistante ou non du malade. Parfois l'anesthésie est complète, sans qu'il y ait relaxation des maxillaires. On injecte encore 1 ou 2 cm³, suivant la réceptivité témoignée par le malade, et on laisse commencer l'intervention. Nous avons eu quelques très bonnes anesthésies dans ces conditions, et nous ne savons où nous aurait entraîné l'atteinte de la résolution musculaire complète.

2^o *Quand on arrive à une dose dépassant 5 cm³ comme dose initiale.*

Il est encore, en effet, très généralement admis qu'on ne doit pas dépasser 10 cm³ comme dose totale de première injection.

Deux éventualités : ou bien nous continuons à injecter la totalité de ces 10 cm³ et, en attendant quelques instants, l'anesthésie s'installe complète d'elle-même, il n'y a plus qu'à réinjecter comme dans les autres cas, au fur et à mesure de la réapparition de la sensibilité. Ou bien, avec 10 cm³, le malade ne dort pas et se réveille légèrement, pendant cette attente. Nous avons alors, chez ces malades résistants, dépassé la dose de 10 cm³ et injecté 14 cm³, 16 cm³. Nous avons parfois atteint, à ce taux, une narcose suffisante. Quand nous n'avons pu l'obtenir, nous avons utilisé un anesthésique par inhalation.

A Genève, pendant notre séjour à la Clinique Chirurgicale, nous avons vu injecter jusqu'à 22 cm³ pour qu'un malade soit anesthésié et en pleine résolution musculaire, et sans aucun dommage par la suite. Mais ce sont des risques qu'on peut se permettre quand on a donné un nombre aussi important d'anesthésies : 2.000 en juillet 1935, et qu'on manie aussi parfaitement ce produit.

WYBAUW considère également qu'on peut, sans risque, augmenter la dose jusqu'à l'obtention de la narcose.

Nous ne sommes pas certains que ceci soit inoffensif. Nous verrons plus loin que nous aurions peut-être eu quelque chance de surdosage, au cours de l'obs. 55, si nous avions voulu persister à vaincre la résistance de la malade.

Les sujets résistants sont, en effet, des agités, des nerveux, des alcooliques. Il sera le plus souvent difficile d'obtenir leur anesthésie par l'Évipan seul.

Peut-être chez ces malades une thérapeutique préparatoire : pilocarpine, éserine, acide lactique, rendra-t-elle ultérieurement cette narcose plus facile. Nous n'avons pas eu la possibilité de l'expérimenter jusqu'ici chez l'homme ; nous ne donnerons, pour quelques-uns de ces produits, que les résultats expérimentaux chez l'animal.

Chez les basedowiens, où la cause de la résistance est essentiellement une augmentation du métabolisme, la destruction de l'Évipan plus rapide ne permet pas la concentration sanguine suffisante. Il ne semble pas *à priori* que le risque de surdosage soit le même.

2^o Vitesse d'injection

Voici qu'intervient, en effet, un deuxième facteur dans l'établissement de cette narcose : la vitesse à laquelle on doit pousser l'injection.

Les notices qui accompagnent le produit indiquent, encore actuellement, une rapidité que beaucoup estiment trop grande : 1 cm³ par 15 secondes pour les 3 premiers centimètres cubes, puis 1 cm³ par 30 secondes pour les suivants.

La plupart des auteurs allemands et, en France, PÉRARD, MARTINAUD, DUBOUCHER, en Belgique, WYBAUW, se rallient à cette technique.

SECHEHAYE, JENTZER, MONOD, la considèrent dangereuse et insistent pour que les premiers centimètres cubes soient injectés au rythme de 1 cm³ par minute, quitte à doubler cette vitesse une fois la chute de la mâchoire obtenue, ou quand on a affaire à un malade résistant, après les 4 premiers centimètres cubes.

DECKER n'injectera que 1 cm³ en 2 minutes, alors que JARMAN et ABEL introduisent les 5 premiers au rythme de 1 cm³ par 2 secondes.

Encore ici, même tâtonnements, jusqu'à ce qu'une connaissance plus approfondie du produit permette de déterminer rigoureusement la technique adéquate.

Comme pour toutes les anesthésies, la narcose est obtenue quand une quantité suffisante d'Evipan est fixée par les centres nerveux. Pour cela, il faut que la concentration de l'anesthésique dans le sang atteigne un certain taux. Avec un anesthésique se détruisant moins rapidement que l'Evipan : Numal, Sonéryl, Avertine, il suffit d'atteindre cette dose et de ne pas la dépasser, la narcose s'installe, une fois établie elle demeure.

Avec l'Evipan, dont la rapidité de destruction dans l'organisme est très grande, il faut que la vitesse d'injection maintienne un temps suffisant la concentration sanguine nécessaire. Or, chaque individu détruira, à une vitesse qui lui est propre, la dose injectée, suivant probablement son fonctionnement hépatique, et le rythme de son métabolisme.

De plus, chez certains sujets, l'inhibition centrale est très

rapide, alors que pour d'autres, elle est plus lente. et ce facteur n'est pas fonction de la dose injectée, puisque nous avons vu, dans certains cas, la narcose s'installer progressivement, alors qu'on ne réinjectait pas. Ce ne serait plus seulement une concentration sanguine qui jouerait, puisqu'elle diminue très vite par désintégration de l'anesthésique qu'on ne réintroduit pas, mais en quelque sorte un délai d'imprégnation des centres nerveux. Ceux-ci se montrent, en effet, plus ou moins sensibles aux anesthésiques, grâce à divers mécanismes, indépendants de l'anesthésique lui-même : vagotonie ou sympathicotomie (GARRELON et THUILLIANT), alcalose ou acidose (TIFFENEAU et Jeanne LÉVY). Il faut donc régler la vitesse d'injection en fonction de tous ces facteurs.

Le seuil de l'anesthésie, comme nous l'avons vu, demande à être recherché pour chaque individu. Il peut être très bas : $1/2 \text{ cm}^3$, 1 cm^3 , 2 cm^3 . Il est donc indispensable d'injecter lentement, pour ne pas risquer de surdosage à cette période : chez ces malades sensibles, qui sont anesthésiés avec 1 cm^3 par exemple, si on injecte rapidement les 4 premiers centimètres cubes, on atteint d'emblée la dose minima mortelle. Et c'est là sans doute l'origine de quelques accidents.

Il faut, d'autre part, injecter lentement pour observer rigoureusement la dose correspondant à la résolution musculaire et les réactions du malade à ce premier contact avec l'anesthésique.

ROSTOCK considère les asphyxies transitoires qu'il a pu observer comme liées à une trop grande vitesse d'injection. SECHÉHAYE signale que les apnées observées au début de deux ou trois de ses anesthésies, se sont produites chez des malades auxquels l'injection avait été poussée plus vite que de coutume.

Nous n'avons pas relevé cette cause dans celles que nous avons nous-mêmes observées. Mais il faut, malgré tout, tenir compte de cette indication. Ou bien, en effet, elle est due à un surdosage passager, par une injection plus rapide que ne le permettrait la susceptibilité du malade, dans ce cas, on doit ralentir ; ou bien elle a lieu par une contracture de défense, se manifestant à une période de sous-dosage, on a alors, intérêt, à injecter plus vite pour raccourcir cette phase.

Nous pratiquons donc la technique préconisée par JENTZER, au rythme initial de 1 cm^3 par minute ; nous n'avons ainsi jamais eu d'alerte au début de nos anesthésies.

Nous faisons compter le malade à haute voix, afin de nous rendre compte plus facilement de sa vitesse d'inhibition. En moyenne, les malades cessent de compter entre 30 et 70. Chez les vieillards, la cessation est plus précoce.

Le malade endormi, nous surveillons le réflexe cornéen, qui est le premier à disparaître ; celui-ci aboli, lorsque nous avons obtenu la résolution musculaire traduite par la chute de la mâchoire, en injectant un peu plus vite, nous doublons la dose alors injectée. Puis nous vérifions par pincement, que la réaction à la douleur a bien disparu.

C'est alors seulement que le chirurgien peut commencer l'intervention et que nous installons le goutte à goutte.

3^o Réinjections

La seringue est retirée du trocart et on la remplace par l'embout du goutte à goutte purgé d'air, en retirant la pince hémostatique.

a) *Le rythme* d'écoulement du sérum réglé à l'avance, doit être assez lent, juste suffisant à empêcher l'obstruction de l'aiguille.

On fixe alors le caoutchouc au bras par deux bandelettes de leucoplaste, en laissant découverts les 2 ou 3 centimètres contigus à l'embout : c'est là qu'on réinjectera la solution d'Evipan, en piquant à travers le tuyau, nettoyé à l'alcool, avant chaque réinjection.

L'Evipan, ainsi introduit, dilué dans le sérum, se déverse lentement, à doses aussi fractionnées qu'on le désire, dans la circulation. Il suffira, pour obtenir une action plus rapide, d'augmenter la vitesse d'écoulement du goutte à goutte.

b) *La dose* à réinjecter est facilement déterminable : 2 cm^3 quand les malades se sont montrés normalement sensibles à l'anesthésique, 1 cm^3 quand ils se sont montrés très réceptifs.

c) *Le moment* où l'on doit injecter est plus variable : Nous nous réglons, en général, sur une diminution du relâchement

du maxillaire. Il ne faut pas attendre, s'il a disparu, le retour du réflexe cornéen.

Parfois, c'est un *mouvement ou un gémissement* qui avertira de la diminution de la narcose ; mais il faut savoir que cette réaction peut n'être que passagère, coïncidant avec un temps opératoire plus douloureux, et qu'une fois celui-ci terminé, l'anesthésie sera encore suffisante. D'autre part, certains malades gémissent comme au cours de certaines autres anesthésies, sans pour cela gêner l'opérateur. Car certains mouvements des membres, persistants chez quelques individus ou réapparaissants, n'empêchent pas un silence abdominal complet, caractéristique de cette narcose.

Empêché de surveiller le maxillaire, dans certaines opérations sur la face, nous nous sommes aussi réglé sur le rythme respiratoire, dont l'accélération précède toujours le réveil.

C'est donc sur cet ensemble de signes que l'anesthésiste s'habitue à réinjecter au moment opportun. Au début de la narcose, c'est environ chaque dix minutes, alors qu'à la fin, si l'opération est longue, on attend parfois jusqu'à vingt minutes.

L'anesthésie qui doit être complète et profonde au moment de l'incision de la peau, peut devenir plus légère pendant l'intervention. Le silence viscéral, extrêmement marqué avec ce produit, coexiste parfois avec une résolution musculaire relative. Il suffit de réinjecter quelques secondes avant un temps opératoire plus douloureux. On voit l'avantage qu'on retire d'avoir un anesthésiste entraîné aux opérations et à la technique même du chirurgien, et qui peut prévoir le degré de narcose que nécessitera le moment qui vient. Il peut ainsi laisser diminuer son anesthésie et ne réinjecter qu'aux temps indispensables, l'effet étant extrêmement rapide.

Il y a lieu, toutefois, de ne jamais laisser un malade se réveiller au delà d'un certain degré, car, dès qu'a réapparu la sensibilité, les doses exigées pour obtenir l'anesthésie sont alors beaucoup plus élevées.

Il faut généralement réinjecter avant la suture du plan cutané. Cependant, cette dernière injection, si elle peut être

évitée, ne viendra pas inutilement prolonger le sommeil post-opératoire.

Par cette méthode, nous avons pu donner un certain nombre d'anesthésies, atteignant et dépassant même 2 heures, parfois avec des doses totales peu élevées : 14 cm³, pour une résection d'estomac, parfois avec de grosses doses, jusqu'à 28 cm³, parfaitement tolérées.

Ce qu'il faut surveiller

Si l'injection unique, d'une anesthésie brève à l'Evipan permet de supprimer l'aide-anesthésiste, la technique précédemment exposée montre la nécessité de celui-ci.

Comme tous les anesthésiques, le malade demande à être surveillé, quant à ses réactions vis-à-vis du produit, et ici quant au moment de renouveler les injections.

1^o Au cours de cette narcose, le *facies* du malade apporte des indications d'autant plus précises qu'il n'est pas modifié par l'application du masque et par la respiration en atmosphère confinée. Tout va se lire sur ce visage : au début, il apparaît très rose, la vaso-dilatation périphérique, provoquée par la première dose d'Evipan, en est responsable. Puis, progressivement, il pâlit. Si l'intervention est longue et shockante, cette pâleur et cette altération des traits s'accroissent. L'anesthésiste, habitué aux narcoses par inhalation, peut s'en inquiéter à ses premiers essais et redouter qu'ils ne soient dus à l'action toxique du barbiturique. Qu'il n'oublie pas l'extrême probabilité de l'apparition de ces signes au cours des autres narcoses, s'ils n'étaient masqués par la congestion et la cyanose provoquées par le gaz inhalé. Dans ce cas, ils ne commandent pas une thérapeutique différente de celles utilisées au cours des autres anesthésies.

Seule une *cyanose* légère doit attirer son attention et commander, soit de ralentir la vitesse des réinjections, soit, si elle s'aggrave, une thérapeutique appropriée. Dans cette rare éventualité, nous avons injecté 1 ou 2 cm³ de Coramine intramusculaire, ou 1 cm³ d'Icoral intramusculaire, ou seulement fait inhaler un peu de Co².

2^o *Les réflexes oculaires.* — Comme nous l'avons vu plus haut, les réflexes oculaires n'ont pas la même valeur que dans les anesthésies par produits volatils ou gazeux :

Les *réflexes cornéens* disparaissent rapidement, sans coïncider avec un degré de narcose aussi profond que celui annoncé par leur disparition, dans l'anesthésie à l'éther. Ils réapparaissent tardivement, annonçant toujours le réveil imminent. Mais ils sont infidèles et peuvent ne jamais être abolis.

Le *réflexe pupillaire* est variable, sans doute avec la profondeur de la narcose (SÉCHEHAYE). Il ne peut être cependant d'aucune utilité, sauf dans le cas de brusque dilatation, qui annoncerait l'imminence d'une syncope.

3^o *La chute de la mâchoire.* — Signe de contrôle de la résolution musculaire est un repère de valeur pour la bonne marche de l'anesthésie, mais elle entraîne le risque de gêne respiratoire possible par la chute de la langue. Cet inconvénient est surtout à craindre dans les interventions nécessitant que le malade soit étendu sur le dos, la tête assez renversée en arrière ou en position de Trendelenbourg : l'usage du tube de Mayo est alors indispensable. Dans toutes les opérations où le malade était couché sur le côté ou sur l'abdomen, nous n'avons jamais eu d'alerte de cette nature.

4^o *La respiration.* — Le *rythme et l'amplitude respiratoires* se modifient. Au début, la respiration se ralentit et devient superficielle, puis elle se régularise et s'approfondit, certains malades ronflent comme au cours des autres anesthésies. Avec la diminution de la narcose, l'annonçant même, le rythme respiratoire s'accélère, ce qui peut servir d'indication pour l'entretien de l'anesthésie.

Mais, comme nous l'avons vu, ce ralentissement du début peut aller jusqu'à une *pause* respiratoire légère, transitoire, qui, le plus souvent, cède rapidement d'elle-même. Rarement plus persistante, la simple friction du thorax, quelques excitations douloureuses : pincement de la peau avec une pince à griffe, en ont raison. SÉCHEHAYE fait la même remarque : « Dès que l'opération commence, dit-il, la fréquence respiratoire augmente de nouveau, il semble donc

que le traumatisme opératoire, par les réflexes qu'il engendre, excite le centre respiratoire. »

5^o Enfin, le *pouls* doit être compté de temps en temps. Légèrement accéléré au début de l'anesthésie, accélération coïncidant avec la chute de tension artérielle et la vaso-dilatation, il se ralentit par la suite ou demeure un peu plus rapide. Ces variations sont, en tous cas peu importantes, nous ne les avons pas trouvées dépassant de 20 à 30 pulsations par minute le rythme compté avant l'intervention, sauf dans les alertes sérieuses. Mais là encore l'accélération reste solitaire, aucun trouble du rythme, le pouls demeure plein et bien frappé, sauf bien entendu quand intervient une cause opératoire : shock, hémorragie, etc... S'il semble diminuer d'amplitude et s'accélérer, une injection de Coramine intramusculaire de 1 à 2 cm³ nous a toujours donné d'excellents résultats. Nous avons eu rarement à intervenir dans ce cas. L'évipan semble, en effet, comme l'a signalé GUY, épargner le cœur. Fait qui s'est vérifié expérimentalement.

6^o Il faut enfin que l'anesthésiste surveille fréquemment *la goutte à goutte*. Si le débit est trop lent, le trocart s'obstrue, si le débit est trop rapide et que l'anesthésie doive être longue, on risque d'introduire une trop grande quantité de sérum, et le changement de bock est un ennui.

On ne devra pas oublier l'avantage des réinjections plus fréquentes et moins importantes : une bonne anesthésie devant être maintenue avec le minimum indispensable de narcotique. Mais celui-ci se détruit avec une grande rapidité et la période d'anesthésie profonde est immédiatement suivie d'une période où sensibilité et réflectivité réapparaissent avec une brusquerie particulière. Pour que la narcose soit régulière, elle demande donc une surveillance continue des réactions du malade.

Le réveil

Il commence quand cesse la phase d'anesthésie proprement dite, c'est-à-dire quand la tonicité musculaire et les réflexes cornéens réapparaissent.

La conscience revient alors plus ou moins tôt, progressive-

ment ou brusquement. D'après les divers auteurs, le malade reprend conscience dans un délai qui varie entre 15 et 30 minutes après la fin de l'injection, dans les anesthésies de courte durée. Dans les narcoses prolongées par réinjections, JENTZER MONOD, GAUTHIER placent le réveil normal environ $1/2$ heure après la fin de l'opération. MUNÉRA signale celui-ci immédiat dans les anesthésies qui n'ont pas dépassé 20 minutes et ne survenant que 2 ou 3 heures plus tard, dans les narcoses prolongées.

WYBAUW l'observe en général plus tardif, sans qu'on puisse relever chez ses malades une tare hépatique ou un état infectieux expliquant cette persistance du sommeil et sans qu'il soit d'aucune gravité. Etant donnée la rigueur de ses examens pré-opératoires et la précision de ses observations, ce jugement a une valeur certaine, malgré le nombre relativement restreint sur lequel il porte. Voici les chiffres de sa statistique, indiquant le temps nécessaire à la reprise de la conscience :

— au cours de la 1 ^{re} heure après l'opération	21	%	des cas
— entre la 1 ^{re} et la 2 ^e heure.....	52	%	« «
entre la 3 ^e et la 6 ^e heure	18	%	« «
— après la 6 ^e heure	2	%	« «

Ces divergences d'opinions tiennent non seulement à des variations de sensibilité individuelle, mais aussi aux médications pré ou post-opératoires employées, aux doses et à la technique utilisées, à l'appréciation du personnel chargé de surveiller le réveil. Le sommeil secondaire étant la règle, un bref réveil intercalaire peut avoir échappé.

Les chiffres de WYBAUW prennent donc une valeur réelle du fait de la minutie de ses observations. Il constate que cette durée du sommeil est indépendante des doses employées.

Nous-mêmes avons constaté le réveil se produisant rapidement moins d'une heure après la fin de l'opération, le plus souvent 2 ou 3 heures après. Mais nous l'avons également observé immédiat, avant que le malade n'ait quitté la salle d'opération.

Nous n'avons pu déceler aucun rapport fixe, de cause à effet, en clinique, alors que nous avons toujours raccourci le

sommeil chez l'animal, en utilisant des sympathico-mimétiques, augmentant le rythme du métabolisme.

Nous citerons le seul fait suivant : la même malade, endormie à 34 jours d'intervalle pour une néphropexie gauche d'abord, et une néphrectomie droite ensuite, reçut : 9 cm³, 5 pour 35 minutes d'anesthésie, la première fois, et se réveilla 1 h. 30 après, et reçut 11 cm³ pour 45 minutes d'anesthésie la 2^e fois, et se réveilla dans la salle d'opération. La première narcose avait été parfaite, la seconde fut moins profonde.

Le seul élément observé fut une nervosité plus grande avant la deuxième intervention qu'avant la première.

Dans les anesthésies sur les voies respiratoires supérieures, le sommeil nous semble allongé.

Sommeil secondaire. — Le malade, une fois réveillé, se rendort le plus souvent. Ce sommeil secondaire peut être entrecoupé de réveils successifs.

Il est assez constant, généralement calme et réparateur ; il peut éviter la morphine, souvent nécessaire après les autres anesthésies.

Agitation. — Cependant, certains malades présentent à cette période, qui s'étend de la cessation de la narcose à la réapparition complète de la conscience, une phase d'agitation motrice qui peut être plus ou moins prolongée, plus ou moins violente.

Elle ne serait, pour les uns, ni plus marquée ni plus fréquente qu'après les anesthésies à l'éther, alors que, pour les autres, elle serait un des gros inconvénients du barbiturique (MUNÉRA).

Elle cède habituellement à 1 cm³ de morphine ou de pantopon.

Sur les indications de M. HEITZ-BOYER, nous pratiquons cette injection dans 2 cm³ d'huile camphrée, nous mettant ainsi à l'abri d'une sidération brutale, par une résorption trop rapide, et de l'action dépressive cardiaque.

Amnésie. — En tous cas, l'amnésie rétrograde est complète, que l'anesthésie ait été suffisante ou non, qu'il y ait eu un brusque retour de la sensibilité, que le malade ait gémi ou crié, que le réveil ait été calme ou agité.

Alimentation post-opératoire. — En dehors des restrictions dues à la nature de l'opération, on peut désaltérer et alimenter le malade dès son réveil. Il n'y a, quant à l'anesthésie, aucun inconvénient, les vomissements étant exceptionnels. La soif intense, signalée par certains auteurs, ne s'est jamais manifestée chez nos malades. Nous en rendons responsable l'introduction de 100 à 200 cm³ de sérum glucosé au cours de chaque intervention.

Elimination urinaire. — Enfin, l'élimination urinaire se rétablit normale après la narcose, de l'avis presque unanime de tous les auteurs.

Nous avons donné une grande partie de nos anesthésies dans un service de chirurgie urinaire, où notre chef de service nous a fréquemment signalé une diurèse particulièrement facile et abondante, probablement due, elle aussi, au sérum injecté au malade, pendant la narcose.

Suites anesthésiques

Elles sont, dans la règle, normales, simples, faciles.

Nous verrons, aux incidents, les rares anomalies que nous avons pu observer.

Mais, de toute façon, le malade garde un excellent souvenir du début de son anesthésie et devient un ardent prosélyte de la méthode dans le service hospitalier. Et même un chirurgien de province a vu le nombre de ses opérés augmenter, depuis qu'il utilise l'Evipan.

Une de nos malades, redoutant particulièrement d'être endormie, s'est écriée avant de perdre connaissance : « Je tiens à dire que c'est merveilleux ! ».

A Genève, les malades mettent souvent comme condition à leur opération qu'ils seront endormis « par la piqûre dans le bras ».

Il est vraisemblable que ce barbiturique procure une euphorie particulière pour jouir d'une telle faveur chez ceux qui l'ont essayé.

Agrément du sommeil et absence d'angoisse, amnésie com-

plète au réveil, même s'il y a eu persistance relative de la sensibilité, voilà deux qualités de la narcose à l'Evipan qui, dans l'intérêt des malades, font que cette méthode ne doit pas être rejetée sans que soient établis contre elle de formels griefs.

INCIDENTS

Ayant exposé les différentes phases d'une anesthésie normale, telle que nous avons pu l'obtenir dans la majorité des cas, nous aborderons maintenant les incidents sans gravité qui ont été signalés ainsi que ceux que nous avons observés.

Nous exposerons, pour chacun d'eux, les interprétations qu'en ont fournies les divers auteurs, puis celles que nous avons cru pouvoir leur donner.

Nous envisagerons ceux qui peuvent se produire depuis le début de la narcose, au cours de celle-ci et pendant le sommeil post-anesthésique, puis ceux survenant dans la période post-opératoire proprement dite.

1. — Incidents locaux

Nous éliminerons tout de suite les inconvénients ou les échecs relevant de cause locale et du mode d'administration de cet anesthésique.

Etat veineux. — Nous avons, dans quelques rares cas, chez des femmes obèses, dû renoncer à cette méthode, les veines étant inaccessibles.

Chez d'autres, un système veineux particulièrement fin ou fragile nous a permis de commencer, puis nous a fait abandonner cette narcose.

Enfin, la mauvaise fixation du bras ou l'utilisation d'une aiguille ont provoqué quelques incidents, au cours de nos premières anesthésies, nous y avons totalement remédié par l'emploi du trocart.

Nécroses cutanées. — LAUBE, SPITZER, HAYWARD ont observé des nécroses dans des cas où l'injection avait eu lieu, plus ou moins partiellement dans le tissu cellulaire sous-cutané ou dans le derme.

STEFAN et JUNG, chez l'homme, WEESE chez l'animal, signalent, au contraire, l'innocuité de ces injections paraveineuses.

KLAGS étudie histologiquement l'endothélium veineux et ne constate aucune lésion au lieu de l'injection.

Nous-mêmes n'avons jamais observé de suites, ne serait-ce qu'une douleur, après l'opération, lorsque un peu de la solution a fusé en dehors de la veine.

Et chez les animaux, plus de 200 rats ont reçu de l'Evipan intra-musculaire ou sous-cutané, à plusieurs reprises même pour certains, sans que nous ayons relevé d'escharres.

2. — Incidents respiratoires

Apnée du début.

Apnée très brève, comme nous l'avons vu, elle a été signalée comme bénigne par la plupart des auteurs.

Pour CAILLERET, elle se produit par contracture des muscles intercostaux, réflexe de défense chez un malade qui n'est pas encore anesthésié. Nous la rencontrons fréquemment au début de la narcose par l'éther, l'augmentation de la dose anesthésique la fait rapidement céder.

Pour la majorité des auteurs, l'apnée du début serait due à l'inhibition fugace des centres respiratoires bulbaires par un surdosage passager, non sans rapport, pour BENNHOLD, ROSTOCK, SÈCHEHAYE, avec une injection trop rapide, et traduisant une sensibilité plus grande du sujet. Cette apnée commanderait un ralentissement au rythme d'introduction de l'anesthésique. Il faudrait, pour qu'elle devienne grave, que coïncident une très grande sensibilité du malade, l'injection brutale d'une grosse dose, atteignant d'emblée l'inhibition bulbaire plus ou moins définitive. Coïncidence ne pouvant être imputable qu'à une connaissance insuffisante du produit.

Nous avons rencontré quelques-unes de ces apnées, au cours de nos anesthésies. Au début, nous faisons inhaler quelques bouffées de CO_2 , qui rétablissent d'emblée le rythme normal. Plus tard, en dehors de quelques excitations

cutanées ou thoraciques généralement suffisantes, nous avons essayé l'obstruction simple de la bouche et du nez ; elle a toujours suffi à faire réapparaître la respiration. Nous avons tenté cette pratique sur le chien et elle s'était montrée, en cas de synéope, aussi efficace que la respiration artificielle.

A moins de la préexistence d'un état général grave annonçant un abaissement du seuil anesthésique, nous considérons ces apnées comme le simple ralentissement respiratoire d'un malade qui tombe dans le sommeil avant d'être anesthésié, et chez lequel, en l'absence de tout excitant respiratoire (re-breathing d'un masque, excitation sensible) s'installe un rythme lent à pauses, voisin du Cheyne Stokes, phénomène qu'on rencontre dans le sommeil physiologique (LEGENDRE).

A l'inverse de ce ralentissement, MUNÉRA, qui note deux apnées, signale également avoir deux fois observé une accélération du rythme. Plus rare chez l'homme, il est fréquent chez l'animal dans la période de sous-dosage préanesthésique.

Cyanose.

Elle a été signalée au début, au cours de la narcose, et même à la période post-anesthésique.

Quel que soit son temps d'apparition, on peut lui considérer trois origines, qui en font un indice bénin, sérieux ou grave, qu'il faut savoir d'emblée reconnaître :

INCIDENT BÉNIN. — Nous avons vu qu'une légère cyanose des lèvres est banale et témoigne simplement d'un ralentissement du rythme respiratoire.

INCIDENT SÉRIEUX ou qui peut le devenir. C'est celui qui relève d'une gêne mécanique : le plus fréquemment, la chute de la langue qui, nous l'avons vu, demande à être étroitement surveillée depuis le moment où la relaxation des muscles masticateurs la favorise. Elle peut se produire tardivement si, le malade étant remis dans son lit, cette résolution musculaire persiste.

Nous verrons plus loin, pour les interventions sur le nez et la bouche, que le sang inhalé peut déterminer des cyanoses sérieuses et persistantes.

Nous en avons observé également 2 cas, au moment où on basculait ces malades en Trendelenbourg.

INCIDENT GRAVE. — Enfin, en dehors de ces causes, une cyanose peut apparaître, traduisant une intoxication bulbaire, due à un surdosage, comme l'ont signalé bien des auteurs.

Les uns l'observent immédiate, si la dose a été d'emblée trop élevée chez un malade réceptif.

D'autres la voient se produire au cours de l'anesthésie, si le malade demande de fortes doses ou se sensibilise de par la nature de l'opération.

Enfin, on l'observe lorsque la narcose se prolonge et qu'a disparu l'excitant dû au traumatisme opératoire. Beaucoup plus grave, de par son origine toxique, nous en reparlerons aux accidents.

Pâleur et respiration superficielle.

Elles peuvent être dues à l'anesthésique ou au choc opératoire. Au moment où elles se produisent, il est parfois difficile d'en juger. Pourtant le pouls reste bon ou très légèrement affaibli.

Nous les avons observées chez deux malades peu résistantes, l'une, malade chétive, avait subi une opération longue et traumatisante, l'autre était hystérectomisée pour un fibrome qui avait beaucoup saigné. L'anesthésie s'était, pour l'une comme pour l'autre, déroulée sans incident et avait été très bonne. Aussitôt l'opération terminée, ces signes ont apparu, qui ont cédé rapidement à une inhalation de CO_2 et à la thérapeutique habituelle Coramine et Icoral. Ces incidents ne seraient-ils pas simplement l'inverse du phénomène de l'acte chirurgical excito-respiratoire remarqué par SÈCHEHAYE ? Celui-ci terminé, le malade glisse à nouveau dans une hypoexcitation respiratoire qui se traduit par ces signes.

Cependant, les hémorragies graves étant considérées par bon nombre d'auteurs comme contre-indiquant l'Evipan, la malade, chez qui les hémorragies répétées d'un fibrome avaient déterminé un certain degré d'anémie, nous avait

donné à réfléchir. Aussi, quelques jours plus tard, devant endormir une malade dont l'examen sanguin n'indiquait que trois millions de globules rouges, nous avons préféré nous abstenir. Elle fut anesthésiée à l'éther, et fit une syncope. « L'Evipan l'a échappé belle », pouvons-nous dire comme SIMPSON du chloroforme.

3. — Incidents circulatoires

Cardio-vasculaires

Enfin, on signale des incidents bénins, se traduisant par de l'hypotension et une accélération du pouls, qui ne seraient que l'exagération de l'action physiologique normale de l'Evipan. Elle peut se produire chez des individus sensibles ou par surdosage. Nous ne l'avons pas rencontrée, sauf au cours de deux ablations de calculs rénaux ayant déterminés d'importantes hémorragies et où l'Evipan ne pouvait être mis en cause. Bien au contraire, le sérum glucosé a dû jouer un rôle actif dans la bonne fin de ces interventions.

Hyperhémie du champ opératoire.

Plusieurs chirurgiens nous ont signalé, au début de ces narcoses, un saignement plus abondant que dans les autres modes d'anesthésie. DEINHARDT l'observe à l'incision de la peau. HONCAMP, BRÉCHOT le signalent. MUNÉRA le rencontre 7 fois sans pouvoir l'interpréter : « le temps de coagulation et de saignement n'étant pas modifié, dit-il ». WYBAUW, chez 16 opérés abdominaux le remarque également. Il correspond toujours, dit-il, à une anesthésie insuffisante, les muscles n'étant pas en résolution, et cède avec l'approfondissement de la narcose.

Cette observation est conforme aux nôtres, mais la cause en est, pour nous, la vaso-dilatation qui se produit à l'injection initiale pour disparaître rapidement. Elle se remarque d'autant plus que l'intervention est plus précoce. Elle ne présente, de par sa fugacité, que peu d'inconvénients, sauf pour les interventions donnant lieu à l'incision d'une épaisse masse musculaire, comme dans la chirurgie rénale.

Elle n'entraîne jamais d'hémorragie post-opératoire.

Hyperhémie conjonctivale.

Nous avons observé, au cours de l'anesthésie d'un tuberculeux cachectique, une hémorragie palpébrale unilatérale et une hyperhémie intense de la conjonctive. Nous n'y avons attaché que la valeur de la démonstration d'une déficience hépatique chez un infecté chronique.

Relevant ultérieurement dans la thèse de COUTIÈRE, sur la toxicité des barbituriques, l'observation du même phénomène chez des lapins ayant reçu du gardénal, nous nous demandons si cet incident clinique pouvait être favorisé par l'action vasodilatatrice du barbiturique.

4. — Incidents nerveux.

Hoquet.

HOLTERMANN, FRIEDMANN, SPITZER, SECHEHAYE signalent du hoquet au cours de certaines anesthésies. Le seul cas observé par SECHEHAYE a eu lieu au cours d'une libération d'adhérences autour d'une bouche de gastro-entérostomie.

Nous en avons observé 4 cas : 3 ont eu lieu au cours d'intervention sur le rein (obs. 9, 10, 19) et toujours au moment précis où l'on tirait sur le pédicule rénal. Le 4^e cas, (obs. 46), a eu lieu au cours de l'ablation d'un polype sphacélé de l'utérus : la malade fit du hoquet au moment où on la basculait en Trendelenbourg.

Toux.

Alors que DEINHARDT, FITZGERALD, RODE, MOPKE, et SECHEHAYE la signalent fréquente chez les tuberculeux pulmonaires au cours d'interventions thoraciques, nous n'en avons enregistré que 3 cas.

L'un, chez un tuberculeux qui allait subir une thoracoplastie (obs. 51), l'autre chez une femme qui allait être opérée d'ovariotomie (obs. 40). Toux persistante ayant apparu, chez le premier, dès le début de la narcose, toux moins prolongée chez la seconde. Ces deux malades n'avaient reçu

ni l'un ni l'autre de morphine au préalable, nous avons rendu cette omission responsable de ce réflexe.

Le troisième malade, chez qui nous avons observé une toux violente, persistante, émétisante, sérieuse au point que la cyanose qu'elle a provoqué a dû nous faire changer de mode d'anesthésie, allait être opéré de hernie. Il n'avait aucune atteinte pulmonaire (ob. 62), mais il s'agissait d'un homme très robuste et qui n'avait reçu que 1 cgr. de morphine plus d'une heure et demie avant l'anesthésie.

Nous n'avons jamais observé de toux chez aucun autre malade tuberculeux pulmonaire ayant reçu l'injection pré-anesthésique d'Opial ou de Pantopon, dans les conditions habituelles.

Chez les rongeurs, lapins ou rats, nous avons fréquemment observé des éternuements répétés au début de la narcose. Ils n'existent pas chez le rat quand nous y avons associé la morphine. Ces éternuements sont signalés par KENNEDY comme un fait constant chez les souris anesthésiées à l'Evipan.

L'ensemble de ces remarques nous entraîne à croire que ce réflexe tussigène est plutôt dû à une action propre de l'Evipan, lorsqu'elle n'est pas abolie au préalable par la morphine, sans qu'intervienne particulièrement, dans leur apparition, la notion de lésions pulmonaires antérieures.

Vomissements.

Ils sont exceptionnels, variant en général de 2 à 5 % suivant les auteurs. On les rencontre soit au début de l'anesthésie et cessant avec l'approfondissement de celle-ci, soit au réveil.

WEESE, LOWENBURG, JENTZER n'en observent jamais.

SECHEHAYE en cite 2 pour 142 narcoses ; l'une ayant été complétée par l'éther est sans valeur ; l'autre semble assez particulière : les vomissements persistent pendant 48 heures, violents, pour une dose de 8 cm³ chez un jeune homme opéré de hernie.

Mais, HONCAMP, par une injection d'Evipan, fait cesser chez deux malades les vomissements provoqués par des rachianesthésies.

Et WEIGEL les voit disparaître quand il pratique chez ses malades une injection pré-anesthésique de dilaudid.

Pendant que WYBAUW voit son pourcentage s'élever à 28 %, JENTZER n'en observe pas un seul. Les résultats de ces deux chirurgiens étant comparables puisqu'ils portent également sur des anesthésies fractionnées et prolongées, et préparées par de la morphine, nous nous demandons si l'absence de sérum glucosé, dans la méthode de WYBAUW, n'expliquerait pas leur si fréquente apparition.

On se souvient, en effet, qu'EXNER, essayant du sérum glucosé pour préparer ses malades aux narcoses à l'éther, voit disparaître les vomissements, habituellement provoqués par cet anesthésique.

De même, LANDAU cite, dans un accident survenu après une anesthésie à l'Evipan, la disparition des vomissements après l'injection de sérum glucosé.

Nous-mêmes, qui pratiquons la méthode de JENTZER, n'en avons observé que 2 cas : l'un, au début de la narcose, cède avec l'approfondissement de celle-ci ; l'autre, au réveil, chez une malade de 16 ans très nerveuse, dont l'agitation venait de nécessiter une injection de morphine.

Tremblement.

Tremblement, frissons, ou secousses musculaires, suivant les auteurs ont été fréquemment signalés..

Il apparaît au début de l'anesthésie, disparaît avec la narcose profonde. Il se manifeste également au réveil ou au cours d'anesthésies insuffisantes. Il est, en général fugace, peu important et sans conséquence. Cependant, il peut gêner l'intervention, d'après LOWENBURG, VON SAILER et BAUMECKER, qui recommandent d'attendre qu'il ait disparu pour commencer l'incision cutanée. Et MUNÉRA signale, à la cinquième minute d'une anesthésie, un tremblement tellement marqué qu'il nécessite l'administration de kélène.

Ces faits prouvent qu'il n'apparaît qu'à la période de sous-dosage, pré ou post-anesthésique. Au début de la narcose, il suffit de continuer l'anesthésie pour le voir disparaître, disent JARMAN, CUCULIZA, SECHEHAYE, WYBAUW.

MUNÉRA conclut « qu'une dose faible exciterait des centres, qu'une dose forte inhiberait, phénomène fréquent dans la pharmacopée ».

Les uns le considèrent équivalent à la période d'agitation des autres anesthésiques, phase qui manque dans l'anesthésie à l'Evipan. Les autres, à une intoxication par le noyau barbiturique libéré, à la période de sous-dosage post-anesthésique. Pour GRENADE, il traduirait un retour de la sensibilité et la réaction inconsciente du malade. Pour KENNEDY, il est un réflexe de défense au refroidissement provoqué par la narcose et le barbiturique, puisqu'il cesse en réchauffant l'animal.

Sans préjuger de sa cause, KALMAN, JARMAN, MONOD le voient disparaître quand leurs malades ont reçu une thérapeutique préparatoire de morphine ou de sédol.

KLAYER et DECKER l'observent favorisé par une injection trop rapide.

Nous ne l'avons observé qu'exceptionnellement chez nos malades, tout au plus sous la forme d'un fugace tremblement des membres inférieurs sauf au cours de l'observation 26, où il était nettement en rapport avec des impressions tactiles et douloureuses dans une anesthésie insuffisante. Il est vraisemblable que la morphine l'inhibe, soit en diminuant la sensibilité du sujet, soit en faisant franchir plus rapidement la phase de sous-dosage correspondant à une hyper-réflexivité, grâce à l'approfondissement qu'elle apporte à la narcose.

Expérimentalement, nous l'avons observé chez quelques chiens, au réveil, il a disparu ou beaucoup diminué en réchauffant l'animal.

Nous verrons, à l'agitation, quelle valeur nous lui attribuons. Quoiqu'il en soit, son apparition est fugace et sans conséquence.

L'AGITATION

Nous abordons un inconvénient de ce mode d'anesthésie qui, pour certains, n'est pas négligeable, étant donné la fréquence avec laquelle ils l'observent.

Temps d'apparition.

Nous ne considérerons ici que l'agitation post-anesthésique, éliminant celle, rare, du début qui, déterminée par la courte période de sous-dosage, disparaît avec elle.

Intensité.

Elle atteint tous les degrés : depuis les simples mouvements de défense précédant de peu le réveil, jusqu'à l'agitation violente nécessitant le maintien du malade dans son lit pendant plusieurs heures.

Elle peut se limiter à une agitation motrice pure ou s'associer à une excitation psychique : larmes, cris, délire.

Nous devons remarquer qu'elle est beaucoup plus intense et violente pour MUNÉRA et DUBOUCHER que pour la plupart des auteurs ; nous nous demandons si l'importante proportion d'indigènes figurant dans leurs observations n'en serait pas la cause.

Fréquence.

La majorité des auteurs avec JENTZER, fixent la proportion des agitations post-anesthésiques à 2 ou 3 % des cas, MONOD à 5 ou 6 % ; SECHÉHAYE à 11 %, Von SAILER, PAULEIT, HOLTERMANN, KLAGES, ELS, MAYER à 15-21 %, WYBAUW à 23-25 %. Pour DUBOUCHER et MUNÉRA, elle atteindrait 30 %.

Un pourcentage rigoureux demanderait à être fait pour établir si l'agitation est plus fréquente avec l'Evipan qu'avec les autres anesthésiques.

Pour ROSTOCK, elle est plus rare qu'avec l'éther.

Dans les services hospitaliers où nous avons donné des anesthésies, les avis sont contradictoires.

Elle est beaucoup plus fréquente avec les autres barbituriques jusqu'ici employés, ce qui n'est pas surprenant ceux-ci prolongeant plus longtemps l'inconscience du malade (Soneryl, Numal, Pernocton). Avec le Somnifène, provoquant un sommeil post-opératoire pouvant durer jusqu'à 48 heures, le malade était agité pendant toute cette période. Ce fut une des raisons essentielles qui fit cesser son emploi.

Elle est modifiée par diverses thérapeutiques.

Elle serait moins fréquente pour SECHENAYE si l'anesthésie a été préparée par l'administration de morphine. De même, il la voit céder, ainsi que GRENADE, à une nouvelle injection post-opératoire. WYBAUW confirme ce même résultat.

Pour DUBOUCHER, son chiffre de 30 % s'abaisse à 10 % avec l'injection post-opératoire de 1/2 cgr. de strychnine et à 4 % avec 1 cgr.

CAILLERET supprime pratiquement l'agitation avec l'association de ces deux médications : morphine-strychnine.

Nous-mêmes avons observé, sur 62 anesthésies, 5 agitations violentes ne cédant pas tout de suite à 1 ou 2 cgr. de morphine :

- Obs. 10. — calcul du rein,
- Obs. 16 — sinusite frontale,
- Obs. 30 — néphropexie,
- Obs. 43 — calcul du rein,
- Obs. 53 — néphropexie.

Puis 5 cas d'agitation, moins intense, cédant à la morphine et même spontanément, dès le réveil précoce.

- Obs. 8 — calcul du rein,
- Obs. 14 — kyste paradentaire,
- Obs. 19 — néphropexie,
- Obs. 22 — néphropexie,
- Obs. 44 — appendicite,
- Obs. 40 — ovariectomie, chez une malade n'ayant pas reçu de morphine pré-opératoire.

L'ensemble de ces cas porte notre pourcentage à 16 %.

Nous devons ajouter, à l'occasion de cette énumération, le cas d'un malade de 78 ans, ayant reçu 9 cm³. d'Evipan pour un deuxième temps de prostatectomie. Le retour des réflexes et une réaction de défense légère se manifestent pendant les 5 dernières minutes de l'opération, il s'agite alors et reprend à demi-conscience étant encore dans la salle d'opération. Puis il conserve une demi-obnubilation, avec agitation légère, ou plutôt délire tranquille. Pendant 2 jours, il est désorienté, ne reconnaît personne, veut se lever. Après 48 heures, il retrouve à peu près son état pré-opératoire, sauf la nuit, où il continue à délirer, se levant, malgré chloral et bromure. On ne constate pas d'élévation du taux de l'urée sanguine appréciable.

Comme nous discutons de la participation de l'Evipan dans l'origine de ces manifestations, que nous attribuons surtout à la sénilité, on nous fit observer que le malade précédant celui-ci, opéré également de prostatectomie, avait présenté les mêmes symptômes pendant plusieurs semaines. A l'examen des faits, nous avons pu établir qu'il avait été anesthésié au Schleich, et dissiper, mais partiellement seulement, aux yeux du personnel hospitalier, l'origine évipanique de cet accident.

Discussion

Bien des hypothèses ont été invoquées à l'origine de cette agitation :

Défaut d'anesthésie. — VOSS et STAFF la considèrent comme la suite de la défense motrice observée au cours de l'anesthésie quand elle a été insuffisante.

Doses. — Pour la majorité des auteurs, elle apparaît, en effet, à la période de sous-dosage, alors que CUCULIZA l'attribue à un surdosage léger.

Acide barbiturique. — Les auteurs qui ne la constatent qu'au réveil, croient y voir une action propre à l'acide barbiturique libéré par dissociation, à cette période.

Terrain. — Enfin, beaucoup d'entre eux font intervenir la question du terrain.

CUCULIZA la considère comme l'apanage de malades antérieurement reconnus des nerveux, des agités ou des alcooliques.

WYBAUW la constate plus fréquente chez les hyperthyroïdiens, chez les jeunes hommes robustes. Ceci revient d'ailleurs à dire, qu'elle coïncide avec un sous-dosage.

Douleur. — Pour GRENADE, la douleur détermine le tremblement, que d'aucuns identifient avec l'agitation comme un degré moindre, purement moteur.

Pour KENNEDY, l'influence du froid détermine chez l'animal le tremblement et la fibrillation musculaire.

STORM, chez le singe, ne la signale pas au cours de 300 anesthésies.

MUNÉRA, dans un travail récent, interprète tout autrement ces réactions motrices et psychiques, observées au cours des narcoses à l'Evipan :

Reprenant l'opinion déjà émise antérieurement, il considère l'agitation, de même que le tremblement et la fibrillation, comme dus à l'action toxique excito-motrice de l'acide barbiturique.

Il néglige, comme secondaires ou inexacts, tous les facteurs extérieurs : persistance de la sensibilité, excitation tactile ou douloureuse, refroidissement, pour ne faire jouer que le rôle de la vitesse de dissociation et le facteur « fixation de la molécule d'Evipan dans l'organisme ».

L'agitation produite par le barbiturique serait masquée par la dose anesthésique et ne réapparaîtrait que par la diminution progressive de celle-ci. Elle serait réglée par l'intégrité hépatique et le rythme du métabolisme.

Les vagues successives d'inhibition observées dans les comas barbituriques par CHAVANY, par MASSIÈRE et BEAUMONT, se retrouvent ici, déterminant les alternatives de réveil ainsi que le sommeil secondaire des narcoses à l'Evipan. Elles seraient dues aux dissociations successives d'une quantité d'anesthésique, d'avec son « élément fixateur » inconnu, explique MUNÉRA, à savoir, le système réticulo-en-

dothélial ; l'évipan se libérant par à-coups, quand la concentration dans le sang diminue.

Il appuie cette interprétation sur une expérimentation rigoureuse. Les résultats de ces travaux le portent à conclure qu'on peut réduire cette phase de sous-dosage anesthésique, qui permet à l'action toxique motrice de se produire, par une thérapeutique excitante du métabolisme ; le dinitro-phénol. Celui-ci excite le foie à détruire la molécule d'Evipan libre et active, puis, par cette destruction, entraîne la dissociation de l'Evipan en excès, de son élément fixateur inconnu. Libéré, le barbiturique provoque une nouvelle anesthésie ou un coma. Détruit, il laisse réapparaître l'agitation motrice. Ainsi de suite, jusqu'à la dissociation et l'utilisation de toute la dose injectée.

Cette expérimentation et cette théorie, aussi rigoureuses qu'elles puissent être, semblent, de par leur caractère strictement expérimental, avoir négligé quelques éléments cliniques importants qui, s'ils ne sont pas incompatibles, demandent du moins quelques corrections :

MUNÉRA ne fait intervenir, dans la détermination de l'excitation, ni la douleur de l'intervention, ni le rôle de l'excitabilité particulière du sujet, ni l'absence fréquente de l'agitation chez l'homme (75 % des cas au minimum), ni son absence constante chez la plupart des animaux.

D'autre part, cet élément fixateur qu'il invoque ne nous semble pas, en anesthésie, une notion nouvelle à faire intervenir plus particulièrement ici. On sait que tous les anesthésiques se fixent en proportions variables, sur les différents éléments cellulaires : lipoïdes, plasma, globules, graisses et sur les différents viscères, système nerveux, muscle, foie, rein, etc... On sait aussi qu'ils se dissocient de ces divers éléments avec une rapidité variable, déterminant ainsi une élimination plus ou moins prolongée des anesthésiques qui ne se détruisent pas dans l'organisme.

Les taux de fixation respectifs de l'éther, du chloroforme, du chlorure d'éthyle ont été déterminés depuis longtemps. Ceux du Numal l'ont été par FREDET récemment. Le mécanisme invoqué par MUNÉRA est donc évident ; il sera déterminé un jour ou l'autre pour l'Evipan.

Une différence profonde sépare, toutefois, les précédents de ce dernier :

Les anesthésiques volatils et les barbituriques jusqu'ici employés, ne se détruisent pas dans l'organisme, mais s'éliminent par le poumon ou par le rein alors que l'Evipan s'y dissocie presque en totalité : 97 %.

D'autre part, les anesthésiques volatils ne provoquent pas de sommeil post-anesthésique proprement dit; tandis que les barbituriques sont avant tout des narcotiques qui, à dose subanesthésique, n'insensibilisent plus, mais laissent persister le sommeil et l'inconscience plus ou moins longtemps.

Ce temps est beaucoup plus réduit avec l'Evipan, qui se détruit, qu'avec les autres barbituriques qui s'éliminent.

Que MUNÉRA active cette destruction en augmentant le rythme du métabolisme est évident aussi.

Mais, dans tout ceci, rien n'explique, comme il l'avance, un mécanisme de fixation propre à l'Evipan et rien n'explique l'agitation. Toutefois, ces faits mettent en évidence l'apparition de celle-ci à la phase intermédiaire entre l'anesthésie vraie et le retour de la conscience.

Nous les interprétons autrement grâce à ce que nous avons observé au cours de nos anesthésies chez l'homme et de notre expérimentation chez l'animal. Nous éliminons d'emblée une cause toxique à cette agitation, son apparition n'étant pas suffisamment constante et souvent en contradiction avec des faits par ailleurs évidents :

Pour que l'agitation puisse se produire, il faut que deux facteurs coexistent : *l'inconscience post-anesthésique et une excitation douloureuse.*

A. L'AGITATION EN CLINIQUE

1) *L'inconscience post-anesthésique.* — Il est exceptionnel que des malades réveillés soient agités. Nous discuterons plus loin cette éventualité et verrons qu'une apparence de réveil ne traduit pas toujours un état parfaitement conscient. Cette réserve faite, nous constatons, en effet :

a) l'absence d'agitation chez les opérés rapidement réveillés ;

b) sa disparition avec le réveil, si elle s'est manifestée avant celui-ci ;

c) sa persistance quand elle apparaît chez des malades tardant à reprendre conscience.

Nous dirons, avec SECHENAYE (communication verbale), que l'inconscience est le facteur indispensable et essentiel de l'agitation.

2) Une excitation douloureuse : elle peut être déterminée par divers facteurs :

a), c'est en premier lieu la douleur post-opératoire.

Le maximum de fréquence se rencontre dans les cas où l'intervention détermine des suites immédiates douloureuses.

Nous la rencontrons :

4 fois sur 7 néphropexies (obs. 19, 22, 30, 53),

3 fois sur 5 extractions de calculs rénaux (obs. 8, 10, 43).

Les trois opérés de néphropexie et l'un de ceux opéré de calcul, qui n'ont pas été agités, se sont réveillés rapidement (obs. 13, 21, 27 et 31).

Le 2^e malade opéré de calcul rénal (obs. 11), était dans un état de shock tel, après son hémorragie, qu'il ne lui permettait pas de faire les frais d'une défense musculaire quelconque.

A la Clinique de Genève, les agitations après néphropexies sont parmi les causes les plus fréquentes.

De même, MUNÉRA signale, dans ses obs. 85, 40 et 119, une agitation en rapport avec une douleur très vive.

b) *Excitation douloureuse provoquée par un appareil ou un lien.*

Un malade agité se débat d'autant plus qu'on le maintient de force ou qu'on l'attache. De même, nous l'avons vu se calmer dès qu'on retirait un tube de Mayo, un ouvre-bouche ou une sonde, gêne contre laquelle le malade luttait.

c) *Par l'absence d'analgésie pré-opératoire.*

Nous savons que, pour la plupart des auteurs, un des grands avantages de l'administration de la morphine pré-opératoire est de supprimer ou de diminuer l'agitation post-opératoire.

De même, nous l'avons vue, le plus souvent, céder à une injection de morphine.

La morphine, par son action analgésique, accroît l'anes-

thésie et diminue la douleur post-opératoire et l'agitation qui en est la conséquence.

Enfin, dernier argument en faveur de l'élément douleur dans ce mécanisme, les auteurs appellent agitation la défense du malade au cours de l'opération, quand l'anesthésie est insuffisante, et la voient cesser quand on l'intensifie. Personne ne pense alors à faire intervenir un élément toxique et cette agitation n'a rien de spécifique du barbiturique ; tout malade insuffisamment anesthésié se débat d'autant plus qu'il est inconscient.

d) *Par hyperexcitabilité habituelle.* — Les malades habituellement nerveux, soit constitutionnellement, soit par intoxication chronique, alcooliques, hyperthyroïdiens, sont fréquemment agités après ces narcoses. Chez ces malades, l'hyperexcitabilité habituelle entraîne, dans la période post-anesthésique, une exagération des réactions de défense et une excitation qui serait insignifiante pour d'autres.

Ceci ressort avec moins d'évidence chez nos malades, car nous avons dû, pour la majorité de ceux de cet ordre, compléter la narcose à l'Evipan par un anesthésique volatil. Nous ne pouvons donc en tenir compte.

Toutefois Nous retrouvons cette origine pour le malade de l'obs. 44, éthylique opéré d'appendicite chronique, et qui présentait une agitation intense jusqu'au réveil.

Cette coïncidence est d'ailleurs signalée, comme nous venons de le voir par CUCULIZA,

WYBAUW, ENDERLÉ et DE MOOR, et MUNÉRA font la même remarque chez les thyroïdectomisés,

B. — L'AGITATION AU COURS DE L'ANESTHÉSIE CHEZ L'ANIMAL

Nous n'avons jamais observé d'agitation vraie, pure, isolée, chez l'animal : chien, chat, lapin, rat ou grenouille que nous avons endormis, alors que nous l'avons obtenue chaque fois que nous avons déterminé une excitation douloureuse.

Nous n'avons jamais utilisé le cobaye, mauvais réactif pour les anesthésiques quels qu'ils soient.

Chez le chien. — Nos chiens devant être anesthésiés à l'Evipan sont solidement attachés à la table d'opération, en hyperextension, afin qu'ils ne puissent plier la patte au moment de l'injection dans la saphène. Ils gémissent et se débattent un peu avant l'anesthésie, cette position leur étant évidemment pénible.

Pendant l'injection, phase courte d'agitation plus violente, précédant la phase d'anesthésie vraie. Sommeil calme, bref, puis la profondeur de la narcose diminue, annoncée par une accélération du rythme respiratoire, et réapparaissent gémissements, cris, mouvements de défense de plus en plus marqués. Si nous réinjectons de l'Evipan, l'animal se rendort immédiatement. Si nous laissons l'animal se réveiller attaché, il va hurler, se débattant violemment jusqu'au réveil complet. Mais si, à ce moment, où recommencent les cris, nous le détachons, cris et mouvements cessent aussitôt et l'animal se rendort tranquille, pendant une ou deux heures; suivant les doses reçues, il se réveillera calmement, avec quelques tremblements parfois si on ne l'a pas couvert, titubant d'abord, mais sans agitation.

Chez le rat. — Pratiquée plus de 200 fois, avec toutes les variations de doses, nous n'avons jamais observé d'agitation spontanée si l'animal n'a reçu que de l'Evipan.

A l'injection intra-musculaire, l'animal crie. Puis il s'endort progressivement en 5 à 10 minutes, suivant les doses et le sujet. Pendant cette période, il demeure immobile ou parfois tente de marcher, titube, se traîne. Endormi il conserve la position qu'on lui donne.

Il dort plus ou moins profondément, suivant les doses, et répond ou non au pincement des doigts. Dans les anesthésies profondes, cette sensibilité disparaît complètement. Elle réapparaît progressivement.

Si on ne touche pas l'animal, il se réveillera lentement, cherchant à lever la tête, puis à marcher, se traînera, se réendormira dans sa cage pour se réveiller complètement un peu plus tard.

Si, à cette période de début du réveil, on continue à provoquer une douleur par pincement, on voit la réaction devenir de plus en plus violente; l'animal crie, cherche à

mordre maladroitement la pince. Dès que cesse la douleur, il se rendort calme. On le pince à nouveau : à nouveau cris, mouvements désordonnés.

Mais il n'y a *jamais d'agitation sans excitation douloureuse*.

Dans la période où l'animal a repris sa position normale mais où il est encore subconscient, on remarque une hyperreflectivité marquée et une hypersensibilité. Comparé à l'animal à l'état de veille, il réagit plus violemment à une même excitation et aux chocs. Dès qu'il est complètement conscient, mangeant, buvant, cette hyperexcitabilité disparaît.

Ici encore, pas d'agitation sans excitation douloureuse, et seulement pendant la période de sommeil et d'obnubilation qui le prolonge.

Chez la grenouille. — Après la première narcose dans notre première série d'expériences, nous avons constaté, une hyperreflectivité ayant persisté jusqu'au lendemain, les animaux ayant été laissés à la chaleur du laboratoire après l'anesthésie. Mises par la suite dans une chambre à la température de 5 à 10°, optima pour le métabolisme de la grenouille, le fait ne s'est plus reproduit.

C. — VÉRIFICATION DE CES FAITS AVEC D'AUTRES BARBITURIQUES

Dans la remarquable thèse de Jean COUTIÈRE, qui compare la toxicité de quelques barbituriques, nous relevons les faits suivant chez le lapin :

Hyperréflexivité observée au niveau des réflexes rotuliens, hypersensibilité constatée au niveau du conduit auditif externe, au cours de sommeils provoqués par les dérivés dialcoyl barbituriques : véronal, dial, sonéryl, amytal, nembutal. Et, pour l'amytal, on note, de plus, une hypersensibilité cutanée périphérique. Ces faits ne se retrouvent pas pour les dérivés amylalcoyl barbituriques : gardénal, rutonal, sauf pour le phanodorme.

Ces phénomènes d'hyperréflexivité et d'hypersensibilité se manifestent à des doses sous-hypnotiques ou sous-anesthésiques de ces produits. Ils disparaissent s'il y a narcose

profonde, c'est-à-dire au moment de l'action optima, comme pour l'Evipan.

NETTANS, EDDY avaient déjà signalé cette augmentation de la sensibilité à la douleur avec le phanodorme, l'amytal, l'ipral, le néonal et le véronal.

Il semble donc bien que les barbituriques, à une certaine dose, correspondant à une imprégnation donnée, provoquent hypersensibilité et hyperréflexivité. L'Evipan n'échapperait pas à cette action commune et c'est grâce à elle qu'en l'absence de la conscience, les réactions à la douleur prennent un caractère plus violent.

De plus, COUTIÈRE constate un abaissement de la température sous l'influence de ces narcotiques, variant de 1° à 1°8, suivant le produit, et parallèle à l'intensité de leur action sur la réflectivité bulbo-médullaire.

L'Evipan, théoriquement, devrait donc avoir une action hypothermisante d'autant plus marquée que son action anesthésique est beaucoup plus grande que celle des précédents dérivés.

Or, cette action hypothermique a été signalée par MONOD chez l'homme, et par KENNEDY chez la souris, qui frissonne et tremble si on ne la réchauffe pas.

Ce frisson serait la réaction de l'organisme contre le refroidissement. Frisson d'autant plus marqué que le produit atteint une dose sub-anesthésique qui détermine hypersensibilité et hyperréflexivité. Ici encore nous retrouvons le même mécanisme : à la période de sommeil, réactions plus violentes à une excitation.

*
* *

L'agitation vraie, le tremblement ne se produisent pas s'il n'y a pas d'excitation douloureuse pour les déterminer pendant la période d'inconscience post-anesthésique.

Ces réactions sont favorisées par l'absence d'association analgésique et l'hyperexcitation habituelle, et intensifiées par l'action hyperréflexive et hyperesthésique du barbiturique, quand il se trouve à une dose sous-anesthésique dans l'organisme. Elles n'apparaissent que rarement

au début, l'action de l'Evipan étant extrêmement rapide, atteint tout de suite la phase d'anesthésie. Elles se manifestent pourtant dans les cas de résistance anormale chez certains sujets, qui demandent de fortes doses injectées plus rapidement.

Elles apparaissent dans les anesthésies insuffisantes par sous-dosage.

Elles réapparaissent chez certains sujets, d'autant plus durables qu'ils détruisent plus lentement l'Evipan, prolongeant anormalement la période de sous-dosage, et, partant, la période d'inconscience.

Ceci explique encore l'agitation toujours si marquée dans les narcoses par les autres barbituriques, somnifère, surtout, numal, phanodorme, nembutal, par le fait qu'ils se détruisent beaucoup plus lentement et que l'organisme demeure plus longtemps sous l'action de la dose correspondant à l'hyperréflexivité et à l'inconscience.

Ceci explique encore la fréquence de l'agitation chez les hyperexcités constitutionnels ou acquis ; cette hypersensibilité des centres nerveux venant s'ajouter à celle provoquée par le barbiturique.

A l'appui de toute cette démonstration, n'emploie-t-on pas l'Evipan dans les grosses agitations démentielles ? Ici le malade laissé dans le calme, à l'abri de toute excitation douloureuse, ne bénéficie que de l'effet narcotique du barbiturique. Si celui-ci était, à lui seul, capable de provoquer l'agitation, il serait formellement contre-indiqué en psychiatrie.

LES INÉGALITÉS DE L'ANESTHÉSIE

Après avoir examiné les divers incidents pouvant se produire dans les narcoses normales, nous étudierons ici les causes qui peuvent être l'origine de surprises, au cours de ces anesthésies : soit sensibilité anormale du sujet, ne demandant que des doses réduites pour produire une anesthésie parfaite, soit résistance relative déterminant une narcose insuffisante, soit, enfin, résistance individuelle irréductible entraînant un échec complet.

ANESTHÉSIES À DOSE RÉDUITE.

On peut être surpris par l'inhibition presque instantanée de certains sujets. Cette réceptivité en général, annonce qu'une dose réduite suffira pour produire la narcose nécessaire.

SECHEHAYE signale qu'il a fait une amputation de cuisse avec un total de 2 cm³ d'Evipan (communication orale Lari-boisière). LE MÉE rapporte qu'il a pu faire une incision d'abcès avec 1 cm³ (communication orale Hôpital des Enfants Malades).

Voici qui explique les accidents survenus avec l'administration des doses standard et par des injections massives et rapides.

Cette hypersensibilité à l'anesthésique, en dehors du caractère imprévisible qu'elle prend quelquefois, dépend dans la majorité des cas, de certains éléments reconnus par divers auteurs et commande une surveillance plus attentive.

SAMUEL recommande la prudence au cours de l'injection chez les malades anémiés par des hémorragies, MEDER, chez les affaiblis, les anémiques, les cachectiques.

GUY a montré la plus grande sensibilité des vieillards ;

au-dessus de 45 ans, ses narcoses sont toujours parfaites. Il constate également celle des amaigris, des fiévreux et des hémorragiés.

WYBAUW, comme JENTZER, ne subit aucun inconvénient de cette plus grande sensibilité, puisque leurs injections règlent la dose en suivant rigoureusement la demande de chacun, comme on la règle pour les anesthésiques volatils.

Nous-mêmes n'avons jamais été surpris de ce fait et n'avons jamais eu aucun incident au début de nos anesthésies.

Nous relevons, parmi nos observations, 7 cas dans lesquels l'anesthésie s'est produite à des doses faibles : 2 cm³, 3 cm³, 3 cm³ 1/2, 4 cm³.

Nous relevons, correspondant à ces doses :

2 cm ³	:	homme de 67 ans, obs. 49.
		homme de 63 ans, obs. 6.
3 cm ³	}	homme de 48 ans à psychisme déficient. obs. 17
		: homme de 67 ans, obs. 29.
		femme de 57 ans, obs. 25.
3 cm ³ 1/2	:	homme de 42 ans, tuberculeux rénal et pulmonaire cachectique, obs. 50.
4 cm ³	:	homme de 50 ans. obs. 38.

Conformes aux remarques antérieures, ces observations montrent la sensibilité des vieillards et des infectés.

Est-ce une diminution de l'excitabilité corticale qui joue chez le vieillard ou est-ce, comme pour les infectés, une modification humorale qui favorise l'action de l'anesthésique ? Ce fait serait intéressant à établir.

Les surdosages auxquels étaient exposés ces malades par la méthode des doses préalablement calculées sont, par la technique réglable, complètement écartés aujourd'hui.

ANESTHÉSIES INCOMPLÈTES. ÉCHECS RELATIFS

Inversement, nous étudierons maintenant les cas où nous n'avons pu obtenir ou maintenir une résolution musculaire complète, sans qu'il ait été, toutefois, nécessaire d'avoir recours à un autre anesthésique.

Reprenant les statistiques de MÉNÉGAUX et SÈCHEHAYE,

nous relatons pour ANSCHÜTZ, DECKER, CAFFIER, GRENADE, MONOD, NORDMANN, les chiffres de 5 à 6 %. Pour SECHEHAYE 3 %, pour HOVELBORN, MUNÉRA, WALSHOFER, 10 %.

Tous ces échecs relatifs seraient dus, pour SECHEHAYE, à un sous-dosage, soit par erreur de calcul, soit parce que le sujet se montre réfractaire.

Ne nous servant pas de table pour déterminer la dose à employer, nous ne pouvons faire intervenir une erreur de calcul ; tout au plus, au début, les doses élevées demandées par certains sujets nous ont arrêté. Le plus souvent, nous avons tenté, en augmentant la dose, de vaincre ces résistances, sans pouvoir toujours y parvenir.

Nous réunissons les observations concernant ces malades en quatre groupes, suivant la cause que nous croyons pouvoir attribuer à ces anesthésies insuffisantes :

I) *Etat psychique antérieur anormal.* — Dans l'observation de deux malades chez qui nous retrouvons le même facteur psychique pouvant expliquer la médiocrité de la narcose malgré des doses élevées, peut-on dire qu'il s'agit de sous-dosage, et ne risquait-on pas, au contraire, un surdosage en essayant de vaincre cette hyperexcitabilité ?

L'obs. 12 est celle d'une femme de 50 ans qui présentait une crainte exagérée de l'intervention et disait avoir les plus sombres pressentiments. Elle s'est endormie assez facilement, mais a demandé 16 cm³ pour être anesthésiée et a réagi à tous les temps opératoires. La résolution musculaire fut constamment incomplète, malgré 7 cm³ réinjectés au cours de l'opération.

La malade de l'observation 53 était une jeune femme de 32 ans, robuste, mais pusillanime et extrêmement nerveuse. 24 cm³ d'Evipan, pour une néphropexie, n'ont apporté à aucun moment de résolution musculaire ; elle a gémi et s'est défendue sans cesse.

II) *Absence de morphine pré-anesthésique.* — Trois de nos anesthésies ont eu lieu chez des malades n'ayant pas reçu de morphine préparatoire ; à aucun moment, deux d'entre elles n'ont présenté de résolution musculaire, quoique ces femmes, d'apparence fragile, aient dû se montrer faciles à

endormir — (obs. 20, 40) et que des doses relativement élevées aient été données. Le malade 51 s'est montré, lui aussi, assez difficile à anesthésier.

Il est évident que pour obtenir une bonne narcose pour une opération qui dépasse une dizaine de minutes, l'association avec la morphine est indispensable.

III) *Début de l'intervention trop précoce.* — Comme nous l'avons dit, il est indispensable que le malade soit endormi dans le calme et sans excitation extérieure, si l'on veut obtenir une narcose profonde. Au contraire, si on intervient précocement, s'établit, avant l'insensibilité complète du malade, une réaction de défense qu'on ne peut plus faire céder par la suite.

Pour 4 de nos anesthésies, ce fut certainement la raison de leur insuffisance persistante.

L'observation 18 est celle d'un homme jeune, robuste, qui, de par ces raisons, devait déjà demander une dose assez forte. La pose d'un ouvre-bouche pour faire un tamponnement rétro-pharyngé, alors qu'il n'était pas encore profondément anesthésié, a provoqué la réapparition de la résolution musculaire, qu'on n'a pu faire céder malgré 20 cm³ d'évipan.

De même, pour une intervention sur la bouche, (obs. 14). Le malade, qui s'endormait facilement, se défend parce que l'on met l'ouvre-bouche en place avant le stade d'insensibilité complète et les 18 cm³ donnés en 35 minutes n'arrivent pas à faire céder cette contracture de défense.

Les obs. 48 et 26 montrent les mêmes anesthésies incomplètes pour un curettage, et un rabotage et étincelage urétral. Le passage de la valve ou d'une sonde est fait trop précocement, dès que le malade cesse de compter, ces manœuvres n'étant pas considérées comme douloureuses. Les réflexes qu'elles déterminent ne peuvent plus être jugulés par la suite.

Nous devons remarquer, toutefois, que ces quatre incidents ont eu lieu pour des interventions sur les voies naturelles. Deux éléments s'ajoutent donc : début d'intervention précoce, d'autant plus que ces manœuvres préliminaires peu

douloureuses semblaient pouvoir être faites sans qu'il soit besoin d'anesthésie profonde ; mais aussi interventions ayant lieu sur des régions particulièrement riches en innervations sensibles et réflexogènes. Cette cause intervient peut-être particulièrement ici.

IV. *Réinjections trop tardives.* — Nous rapprocherons de ce dernier groupe les malades chez lesquels nous avons trop tardé à réinjecter ou à donner une anesthésie complémentaire quand, pour une raison indépendante, nous ne pouvions continuer l'injection.

La sensibilité très grande de la malade de l'observation 29 nous avait incité à attendre la reprise d'une certaine tonicité musculaire pour réinjecter. Celle-ci réapparue, il ne nous fut plus possible, de la faire cesser malgré une dose relativement élevée.

ANESTHÉSIES IMPOSSIBLES. ÉCHECS COMPLETS.

Nous examinerons maintenant le cas où la résistance de certains sujets peut entraîner un échec complet de l'anesthésie à l'Evipan.

Elle se manifeste, dès le début de l'anesthésie. Ou bien le malade s'endort tranquillement, mais on n'obtient, à aucun moment, une anesthésie suffisante pour permettre l'acte opératoire, ou bien le malade perd conscience avec une dose normale, mais il est impossible d'obtenir ultérieurement ni la résolution musculaire, ni l'insensibilité. Dans les deux cas, on doit recourir à un autre mode d'anesthésie.

Ces échecs sont signalés un peu par tous les auteurs. SECHÉHAYE relève un pourcentage qui, d'après HOCHÉ, MONOD, DUBOUCHER, KRIEBEL, LE GOOD, STEFAN, s'élève à 1 ou 2 %, et, ajoute-t-il, beaucoup de statistiques n'en comportent aucun. Il n'en compte pas dans sa statistique personnelle. Pour MUNÉRA, ils s'élèveraient au chiffre réduit de 0,7 %. WYBAUW n'en aurait pas observé.

Mais, dans toutes ces observations, sont mêlés des cas où on rencontre une résistance réelle du sujet et ceux où un sous-dosage est en cause, par l'application d'une dose stan-

dard qui, ne devant pas être dépassée, n'a pas permis d'atteindre un seuil anesthésique seulement plus élevé.

D'autre part, certaines de ces narcoses étaient précédées par une thérapeutique pré-anesthésique, alors que les autres ne l'étaient pas.

Nous-même avons dû renoncer à l'anesthésie à l'Evipan et continuer par un anesthésique volatil, dans 4 cas. Nous les examinerons afin d'essayer d'en dégager les causes :

1^o L'observation 1 montre *une résistance complète* à 8 cm³. d'Evipan chez un homme très robuste opéré de hernie. Son *excitabilité habituelle* indiquait un éthyisme chronique probable. L'anesthésie continuée à l'éther a montré une résistance aussi grande à cet anesthésique.

Il est probable que, plus tard, nous aurions augmenté la quantité d'anesthésique ; à cette époque, la crainte rencontrée dans les services hospitaliers de Paris, vis-à-vis de l'Evipan, ne nous a pas autorisé à dépasser cette dose.

2^o L'observation 7 est celle d'un homme petit et malingre, opéré également de hernie. 9 cm³ n'entraînant que le sommeil sans anesthésie, on continue à l'éther et le malade s'y montre aussi particulièrement résistant. Cet individu présentait un *psychisme nettement pathologique* d'obnubilation et d'hébétude que nous n'avons pu rattacher à aucune cause. Ici, la résistance individuelle est certaine.

3^o L'observation 55 est celle d'une jeune femme très maigre, extrêmement nerveuse, opérée pour appendicite chronique. Avec 10 cm³, elle dort sans être anesthésiée et réagit violemment au moindre contact. Devant la dose déjà utilisée, et cette *excitabilité anormale*, nous poursuivons l'anesthésie au Schleich : même résistance. Mais, dès que celle-ci est vaincue par une dose suffisante, la malade dort parfaitement ; on retire alors le masque et l'opération s'effectue complète, sans adjonction d'aucun anesthésique.

Il ne nous semble pas qu'il puisse être ici question de sous-dosage, puisque la dose d'Evipan se montre suffisante à entretenir une anesthésie totale pendant 30 minutes, une fois celle-ci atteinte.

Ce fait vient à l'appui de l'impression que nous avons retirée au cours des résistances précédemment rencontrées :

l'action des barbituriques, démontrée par PICK, électivement localisée sur le diencéphale, se montre insuffisante à inhiber les réactions d'hyperexcitabilité corticale, chez des sujets à psychisme habituel anormal.

D'autre part, l'hypermétabolisme médullaire produite par les barbituriques (COUTIÈRE) à dose subanesthésique, vient peut-être renforcer cette hyperexcitabilité habituelle. Il faut un anesthésique plus puissant pour la dominer.

Nous ne savons pas si l'augmentation de la dose de barbiturique seul, jusqu'à l'atteinte de l'anesthésie, n'aurait pas déterminé des lésions définitives.

40 Dans l'obs. 62, nous avons affaire à un autre facteur. C'est un *réflexe tussigène* qui est déclenché par l'injection d'Evipan, suffisamment intense pour provoquer une cyanose qui nous oblige à continuer par un autre anesthésique.

Nous relevons ici deux éléments nouveaux : le malade très robuste n'avait reçu que 1/2 egr. de morphine 1 h. 1/2 avant l'anesthésie ; il n'était plus sous son action. D'autre part, nous avons utilisé des ampoules d'Evipan depuis longtemps dans le service. Le fabricant ne considère pas ce produit comme pouvant s'altérer en vieillissant ; mais nous avons la certitude qu'il se désintègre à la longue, quand les ampoules ont été ouvertes et conservées dans le vide. Au cours de nos expérimentations, nous avons dû bien souvent employer des ampoules, dans ces conditions : elles devenaient au bout de quelques jours, inutilisables, l'animal s'endormait mais n'était jamais anesthésié et il manifestait des excitations réflexes spontanées diverses : toux, éternuements, soubresauts, agitation. Le sel prenait alors une teinte rosée, qui nous permit ultérieurement d'éliminer d'emblée ces ampoules.

Quelle qu'en soit l'origine, ces cas portent notre statistique à 6 % d'échecs complets.

Ces quelques incidents ont posé pour nous les indications suivantes :

Pratiquer toujours une injection pré-opératoire de morphine. Ne jamais laisser intervenir, même pour des manœuvres indolores, sur des malades encore incomplètement anesthésiés.

Réinjecter ou compléter l'anesthésie sans attendre la réapparition des réflexes. Enfin, chez les malades très nerveux, tenir prêt un masque afin de pouvoir compléter une anesthésie qui a toute chance d'être insuffisante.

ANESTHÉSIES COMPLÉTÉES ET ASSOCIÉES

Ces anesthésies, impossibles ou insuffisantes, ont obligé, comme les anesthésies brèves, seules pratiquées au cours de ces dernières années, à ce qu'on les complète par l'emploi d'un autre anesthésique.

Le plus souvent, ce complément est apporté par un anesthésique volatil, ce sont les seuls dont nous ayons l'expérience. Cependant, quelques auteurs ont tenté d'autres associations, que nous exposerons à la suite.

I) ASSOCIATION AUX ANESTHÉSQUES VOLATILS

Ether, chloroforme, chlorure d'éthyle, protoxyde d'azote mélangé de Scheich et balsoforme, ont été utilisés sans qu'il s'ensuive aucun inconvénient.

Les auteurs recommandent seulement de commencer l'anesthésie complémentaire, assez tôt, dans la phase d'anesthésie profonde, sous peine de voir une agitation motrice violente déterminée par l'apposition du masque et les premières inhalations du gaz. Ceci, quand on utilise l'éther, en particulier.

Ce fait est aisé à comprendre ; si on attend la période post-anesthésique proprement dite, au cours de laquelle nous avons vu se manifester l'hypersensibilité et l'hyperréflexivité due au barbiturique à dose subanesthésique, et qu'on y ajoute la phase d'excitation préanesthésique de l'éther, il est évident que l'agitation du malade et sa résistance à l'anesthésique complémentaire soient difficiles à dominer.

Avec le chloroforme, le protoxyde et le Schleich, des phases d'excitation sont insignifiantes et le malade passe beaucoup plus facilement de sa narcose évipanique à l'anesthésie gazeuse.

Pour certains : LAESECKE, BAETZNER, GOCKE, CLAGES, DEINHARDT, PÉRARD, l'association produirait une économie de l'anesthésique volatil. Pour SCHUMAKER et LISSARD, elle n'aurait pas lieu.

Il est vraisemblable que cette divergence d'opinion est due à l'anesthésique employé et au moment où l'on a commencé son administration.

Nous avons observé l'exactitude des faits ci-dessus :

Nous avons dû parfois compléter nos anesthésies, soit au début de celles-ci, alors que nous craignons d'être entraîné à un surdosage par la résistance du sujet à l'Evipan, soit au cours de la narcose ou à la fin, par impossibilité de répéter les injections.

Lorsque nous avons employé l'éther, si nous avions trop tardé à l'administrer ou si nous y avions recours alors que nos malades demeuraient à la période pré-anesthésique du barbiturique, nous avons dû utiliser de fortes doses pour débiter. Aussi, préférons-nous utiliser le mélange Schleich plutôt que ce dernier, d'autant plus que l'Evipan est souvent choisi pour des malades présentant une fragilité pulmonaire.

MUNÉRA discute longuement, avec beaucoup de justesse, si l'on peut alors ou non considérer l'Evipan comme anesthésique de base. Il conclut par la négative, s'appuyant sur le fait que son action est essentiellement brève et, partant, plus voisine de celle des anesthésiques volatils rapidement éliminés, que de celle des anesthésiques de fond : Numal, Sonéryl, Avertine.

Ce fait, théoriquement vrai, s'est révélé inexact dans la pratique. Et, mis à part les inconvénients que nous venons de signaler dans l'installation de l'anesthésie complémentaire à l'éther, nous avons pu, après un début à l'Evipan, prolonger les narcoses avec des quantités infimes de Schleich (obs. 17-20), et dans un cas (obs. 55) on a pu, une fois l'excitation corticale vaincue, pratiquer toute l'opération sans redonner d'anesthésique de complément, à aucun temps opératoire. Et l'anesthésie fut parfaite.

Les recherches biologiques de FREDET, concluant à la supériorité de l'association du protoxyde d'azote au Numal, nous inciteraient à préférer cet anesthésique à un autre,

comme complément de l'Évipan. Cependant, malgré que nous n'en ayons aucune expérience clinique, il nous semble *à priori* que certains effets communs aux deux produits : hyperhémie et congestion du champ opératoire, absence de résolution musculaire complète, réflexes végétatifs sensibilisés par le Protoxyde d'azote, doivent faire préférer un anesthésique volatil dont l'action complète plus sûrement, avec plus de sécurité, celle du barbiturique.

Cette manière de voir peut d'ailleurs s'avérer inexacte et peut-être la paresse respiratoire provoquée par l'Évipan tirerait-elle bénéfice de l'hyperpnée provoquée par le protoxyde.

II) ASSOCIATION AVEC L'ANESTHÉSIE LOCALE

ERNST, BURKLE de la CAMP, BAUCKS, JUNG, CAFFIER, LE MÉE l'ont utilisée. La suppression de l'excitation douloureuse permettant des anesthésies prolongées avec des doses peu importantes d'Évipan leur ont donné, en chirurgie gastrique, d'excellents résultats, qui seraient tentants s'ils augmentent la sécurité.

Mais MÉNÉGAUX et SÉCHEHAYE semblent redouter cette association et la rendre partiellement responsable des accidents survenus chez les malades de KILLIAN et de HARNES (tableau I, de MÉNÉGAUX et SÉCHEHAYE, n° 17 et 21).

Le cas mortel signalé par MALAN (WYBAUW, tableau III, n° 6) est survenu chez un vieillard de 78 ans. L'anesthésie locale à la novocaïne s'étant montrée insuffisante, on l'a poursuivie à l'Évipan : 6 cm³ ont déterminé une syncope respiratoire définitive.

L'association se montre-t-elle toxique ?

Notre étude pharmacodynamique confirme cette manière de voir.

Nous verrons que, pour les petites doses, nous avons obtenu un effet antagoniste d'excitation corticale et bulbaire et que l'Évipan permet la tolérance de doses de cocaïne, toxiques si elles sont injectées seules. Mais que les doses élevées de novocaïne semblent devenir toxiques.

III) ASSOCIATION AVEC LA RACHIANESTHÉSIE

RAGOTZKI, HONCAMP, BAUCKS, SCHLUTZ, FRIEDMANN, ont utilisé cette association. Elle n'aurait que l'avantage de ménager le psychisme du malade, n'apportant rien à la qualité de l'anesthésie : résultat parfois intéressant ; mais il faudrait être sûr que ce ne soit pas au détriment de la sécurité : L'hypotension provoquée par la rachianesthésie et les états lypothymiques qu'elle entraîne, ne seraient-ils pas augmentés par le barbiturique ?

Un fait semble indiquer qu'il n'en est rien et démontrer l'antagonisme cocaïne et barbiturique : c'est la fréquence relativement élevée des échecs de l'anesthésie à l'Evipan, rencontrée par HONCAMP, au cours de ces associations.

IV) ASSOCIATION AUX ANESTHÉSIIQUES DE BASE : AVERTINE

Pratiquée par ELS, FRIEDMANN, BAUCKS, elle n'a de raison d'être que si l'on emploie l'Evipan comme anesthésique de courte durée.

Nous n'avons donc pas à considérer ici cette méthode d'introduction ou de complément à une anesthésie à l'avertine insuffisante ; nous dirons toutefois qu'elle n'a pas toujours été sans inconvénient, mais le retentissement rénal qui a suivi quelques-unes de ces tentatives ne semble guère pouvoir être imputable à l'Evipan.

COMPLICATIONS POST-ANESTHÉSQUES

Exceptionnelles, les quelques rares complications qui ont été signalées, survenant après les anesthésies à l'Evipan, ne se montrent pas différentes de celles observées au cours des intoxications par les autres barbituriques.

Ainsi, l'Evipan qui, par sa modalité d'action, se séparait nettement des autres dérivés, de la malonylurée, rentre-t-il par les complications qu'entraînent ses doses mal tolérées, dans le cadre rigoureux de ces derniers.

COMPLICATIONS NERVEUSES

Ce sont les plus fréquemment rencontrées, fait concordant avec l'atteinte élective du système nerveux, comme l'ont prouvé nos recherches anatomo-pathologiques.

1) *Troubles sensitifs.* — *La céphalée* au réveil est observée par ERNST, LISSARD, SPITZER, après des anesthésies brèves. SECHEHAYE en signale un cas personnel ; MUNÉRA deux, l'une légère, l'autre plus marquée.

Nous ne l'avons observée qu'une fois, fugace, chez une malade grande nerveuse (obs. 9). Mais cette malade, qui avait antérieurement reçu une rachianesthésie, une épidurale et une tentative d'anesthésie à l'éther, avait après la rachi anesthésie, accusé des céphalées persistantes pendant six mois ; après l'épidurale, des vertiges pendant trois mois, et on n'avait pu obtenir d'anesthésie par l'éther de par son agitation extrême.

2) *Troubles sensoriels.* — MUNÉRA, signale chez un malade de DUBOUCHER, *la perte du goût et de l'odorat*, persistant encore deux mois plus tard. Il ajoute que le même phénomène a été observé après une narcose à l'éther.

Des vertiges sont signalés par HOLTERMANN, LAUBER et d'autres, qui n'ont rien de spécial à l'Evipan, sa brièveté d'action l'ayant fait fréquemment employer comme anesthésique de consultation, c'est un effet fugace du réveil après toutes les anesthésies brèves. On ne le signale pas après les interventions longues.

3) *Troubles moteurs.* — Il faut savoir éliminer les parésies transitoires signalées par JENTZER et WYBAUW, dues à une position défectueuse ou à une compression pendant l'opération, plus fréquentes au niveau du bras qui reçoit l'injection de par sa position et sa fixation.

Nous avons observé chez un de nos malades (obs. 15), un cas de paralysie du sciatique poplitée externe. Sa présence prolongée sur la table d'opération et l'existence d'un lien au-dessus du niveau de cette paralysie, ont fait éliminer la responsabilité de l'Evipan. Elle a d'ailleurs disparu rapidement.

Il en est autrement d'un cas rapporté par LANDOR et MOHAMMED SALLEH. Un Chinois, ayant reçu 9 cm³ d'Evipan, en 6 minutes, et dont le sommeil post-anesthésique s'est prolongé 9 heures, présente, 12 jours plus tard, une paralysie du tronc, des membres inférieurs et de la partie distale des membres supérieurs, avec abolition des réflexes tendineux, persistance des réflexes cutanés, sans signe de Babinski et sans troubles sphinctériens.

Cette paralysie ne régresse que lentement et, quatre mois après persiste encore de l'équinisme d'un pied.

Les auteurs ont tout d'abord fait intervenir à l'origine de cette paralysie, un béri-béri dont le malade aurait été antérieurement atteint. Mais, la localisation aux muscles du tronc et les cas de névrite périphérique au cours du barbiturisme aigu rapportés par WILCOX, les ont fait conclure à la responsabilité de l'Evipan.

La *diplopie* transitoire a été observée par GRENADE, KOBEL ERNST.

Un de nos malades (obs. 9) en a été atteint après son anesthésie pendant quelques heures.

COMPLICATIONS CUTANÉES

POHL signale un érythème scarlatiniforme qui persiste trois jours.

PETERKIN et FEATHERSTONE ont observé une dermite papulo-vésiculaire localisée et un érythème, chez un anesthésiste ayant manipulé de l'Evipan.

COMPLICATIONS RESPIRATOIRES

Elles sont nulles et exceptionnelles et reconnaissent pour cause, chez ceux qui les ont signalées, soit des conditions matérielles post-opératoires défectueuses, soit des lésions pulmonaires en évolution au moment de l'intervention, soit la chirurgie abdominale.

CAILLERET signale la fréquence de ces complications dans l'un de ses services hospitaliers, due au transport des opérés au dehors après l'opération. Dans ces conditions, elles sont plus rares avec l'Evipan qu'avec les autres anesthésiques, ajoute-t-il.

SECHEHAYE n'en rencontre pas « en dehors de celles qui sont, inhérentes à l'acte opératoire ; c'est ainsi que les 5 cas que nous avons vus ont suivi des interventions abdominales ».

D'autres auteurs signalent des décès après des interventions sous Evipan, ayant lieu au cours de gripes graves qui emportent le malade quelques jours plus tard.

L'emploi de l'Evipan, de plus en plus fréquent en chirurgie pulmonaire, prouve l'innocuité de cet anesthésique dans ces cas.

Un de nos malades (obs. 38) âgé, bronchitique habituel, est mort 48 heures après une intervention particulièrement shockante. L'hyperthermie, la dyspnée sans signes de localisation, ont fait conclure à une complication pulmonaire, qui n'a pu être vérifiée anatomiquement.

Mais le grand nombre de complications survenant après les autres modes d'anesthésie, dans l'un des services hospitaliers où nous travaillions cet hiver, contrastait au mo-

ment d'une épidémie de grippe, avec leur absence à la suite des anesthésies par l'Évipan.

Complications circulatoires

Fréquentes avec certains autres barbituriques employés en anesthésie intraveineuse, tous les auteurs sont d'accord pour reconnaître l'absence de répercussion de l'Évipan sur le système veineux.

La rareté des complications vasculaires : phlébites et embolies, a été signalée par DECKER, GRENADE, si quelques-unes ont été observées par HOLTERMANN, HOCHÉ, LAUBER, BORCHERS, WALSHOFER et BODEN, on ne pouvait, de l'avis même de ces auteurs, incriminer comme étiologie que les interventions en cause.

ACCIDENTS

Une étude très documentée a été faite par MÉNÉGAUX et SÈCHEHAYE, en septembre 1934, sur les accidents publiés jusque-là au cours des anesthésies à l'Evipan. La rigueur de leur critique, l'impartialité de leur jugement l'ont fait admettre comme le travail de base auquel se rapportent tous les travaux ultérieurs. Leurs tableaux (1) ont été repris et viennent d'être complétés, pour l'année écoulée, par WYBAUW, dans son rapport au Congrès de Bruxelles, en juillet 1935, avec le même esprit d'indépendance scientifique.

Nous ne rapporterons, pour discuter nos observations, que le résultat de leurs investigations, sans retourner aux sources auxquelles ils ont puisé.

Nous étudierons avec eux des accidents respiratoires relevant de causes mécaniques, ceux dus à d'autres causes, des accidents nerveux de sommeil prolongé ou d'irritation méningée, et des accidents de type cardio-vasculaire.

Accidents respiratoires

A l'examen des cas analysés par ces auteurs, on est frappé par la forte proportion des accidents survenus au cours d'interventions sur la région pharyngo-laryngée. Sur les 22 cas mortels de MÉNÉGAUX et SÈCHEHAYE et les 8 de WYBAUW, 7, c'est-à-dire 23,3 %, montrent cette coïncidence.

(1) Les tableaux I et II de Ménégau et Sechehayé, ont été publiés dans le *Journal de Chirurgie* de septembre 1934.

Le tableau III de Wybauw a été publié dans le *Journal et Annales de la Société Belge de Chirurgie* de juillet 1935. Dans ce rapport ont été reproduits les Tableaux I et II.

Sans parler à nouveau de la chute de la langue, ni de l'inhalation d'un corps étranger, incidents sans rapport avec l'anesthésique employé, nous envisagerons seulement :

1^o Les accidents mécaniques : asphyxies secondaires à l'état local, au cours des interventions sur les voies respiratoires supérieures et les accidents provoqués par l'inhalation de sang, quand on opère sur le nez et la bouche.

2^o Les accidents respiratoires dûs à d'autres causes.

1^o ACCIDENTS RESPIRATOIRES MÉCANIQUES

a) *Asphyxies secondaires dues à l'état local.*

Bien des malades atteints d'une affection de l'hypopharynx, de la base de la langue, ou de la région carotidienne, présentent des lésions laryngées de voisinage, qu'aucun signe clinique ne décèle mais que l'examen au miroir laryngé permet de reconnaître.

A l'état de veille, le malade lutte inconsciemment contre cette légère obstruction par la contracture de ses abducteurs laryngés. La gêne provoquée par l'obstacle est compensée par cette dilatation volontaire. Mais quand l'anesthésie générale, comme le sommeil naturel d'ailleurs, supprime cette contracture musculaire de défense, la sténose laryngée se constitue, la dyspnée apparaît et l'asphyxie survient alors rapidement. Aussi est-il toujours prudent de se munir d'une canule de trachéotomie, chaque fois que l'on constate des lésions de cet ordre et qu'une anesthésie générale doit être faite. Il n'est pas besoin d'invoquer un spasme de la glotte pour expliquer la mort dans des cas semblables, elle se produit simplement pour une raison de mécanique laryngée : affaissement par résolution musculaire des parois d'un entonnoir déjà rétréci et dont la perméabilité n'était maintenue que par une contraction musculaire volontaire.

La part de l'Evipan, dans ces accidents, est donc certaine, elle est celle de tous les anesthésiques généraux en pareil cas, pas plus.

Cependant, si un spasme de la glotte a pu être invoqué par quelques auteurs (BODEN), il serait utile de savoir s'il est

réellement en cause. Et, si oui, de préciser s'il est ou non favorisé par l'Evipan. Cette recherche est évidemment difficile.

Quoi qu'il en soit, si la réputation du peu de toxicité de l'Evipan a pu encourager le chirurgien à l'employer, dans ces interventions, son action mécanique, au seul titre d'anesthésique général, en fait un danger.

b) *Accidents dus au sang inhalé.*

Aucun accident mortel n'a été signalé ; il ne paraît pas qu'il puisse en survenir. Cependant, nous avons constaté qu'ils peuvent devenir graves si on n'intervient pas judicieusement.

Les accidents qui peuvent se produire chez un malade qui saigne au niveau des voies respiratoires supérieures, sont conditionnés par deux facteurs : abolition des réflexes et persistance du sommeil post-opératoire qui l'empêchent, pendant un certain temps, de se défendre contre l'envahissement de la trachée par le sang.

L'Evipan, employé en anesthésies courtes, pour la stomatologie ou la rhino-laryngologie, ne connaissait pas cet inconvénient, les réflexes pharyngo-laryngés étant, dans ce cas, ou conservés ou trop brièvement abolis, et le réveil survenant en général rapidement.

Pourtant ANSCHUTZ signale, dès 1933, que l'anesthésie à l'Evipan ne convient pas pour les amygdalectomies, les réflexes étant irrégulièrement conservés. ZANTOP fait une série d'interventions pour lesquelles il ne faut pas provoquer une narcose trop profonde, dit-il, afin que les réflexes soient conservés. LE MÉE signale qu'ils ne disparaissent jamais. MONOD les voit irrégulièrement persistants.

ZANTOP avait vu juste ; leur disparition ou leur conservation varie avec la profondeur de l'anesthésie.

Dans les interventions en rhino-laryngologie, on se heurte, au cours de cette narcose, à un double écueil. L'hypersensibilité d'une zone réflexogène par excellence, sur laquelle on intervient, demande une anesthésie très profonde pour que l'opérateur ne soit pas gêné. L'abolition des réflexes et la prolongation du sommeil, qui en sont alors la conséquence,

privent longtemps le malade de ses moyens de défense naturels et facilitent les accidents mécaniques d'inhalation sanguine.

KRIEBEL, qui utilise pour ces interventions l'Evipan en anesthésies prolongées, évite cet inconvénient en opérant ses malades en positions déclive, la tête basse et le bassin relevé. Mais il risque d'avoir à les conserver assez longtemps après l'opération, dans cette position qui est, en outre, gênante pour l'opérateur. Un tamponnement soigné, antérieur et postérieur, est donc indispensable si on veut utiliser l'Evipan en anesthésies longues.

Le premier résultat que nous avons obtenu pour une sinusite maxillaire et ethmoïdectomie ayant été excellent, était encourageant, d'autant plus que la voie intraveineuse est un avantage considérable pour les anesthésies en oto-rhino-laryngologie. Puis sont survenus quelques accidents ou incidents sérieux que nous exposons ici et qui nous ont fait renoncer à son emploi pour les interventions sur le nez et la bouche, au moins jusqu'à ce que soient éclaircis les problèmes qu'ils ont posé :

1^{er} Accident obs. 14. — On opérait un malade robuste d'un kyste paradentaire, intervention courte pour laquelle l'Evipan semblait indiqué.

L'anesthésie n'est, à aucun moment, suffisante : pas d'abolition des réflexes cornéens, pas de résolution des muscles masticateurs. La pose de l'ouvre-bouche est très difficile. La plaie saigne plus que normalement, il faut aspirer sans cesse. Toute l'opération, malgré des réinjections fréquentes, se poursuit dans des conditions de lutte qui la prolongent anormalement. Aussitôt celle-ci terminée, le malade se cyanose avec contracture intense de la mâchoire ; on la vainc difficilement pour nettoyer le pharynx du sang qui l'a envahi et, pendant une heure, on lutte par tous les moyens contre cette contracture, la cyanose, l'irrégularité respiratoire et l'inhalation du sang, le malade n'ayant pas récupéré ses réflexes de défense. Ce n'est qu'à ce moment qu'ils réapparaissent et que cessent les accidents respiratoires. Il n'y a aucune suite à cet incident.

Cette cyanose sans apnée, survenant après l'intervention quand on supprime le tamponnement du pharynx, est un

accident banal en chirurgie rhino-laryngologique, avec n'importe quel anesthésique, si on ne prend quelques précautions. S'il est devenu ici plus persistant, la cause en revient à la prolongation du sommeil post-anesthésique, beaucoup plus marqué avec l'Evipan qu'avec les anesthésiques volatils.

Mais nous sommes en outre devant la contradiction suivante : l'abolition persistante des réflexes laryngés et l'apparition brusque d'accidents respiratoires et d'approfondissement d'une anesthésie jusque-là insuffisante, sans résolution musculaire.

Le sang inhalé semble avoir déterminé des accidents réflexes analogues à ceux d'une immersion. L'Evipan les a-t-il favorisés ?

2^e *Accident* : obs. 15. — Il s'agit d'une nouvelle intervention nécessitée par des lésions étendues et profondes d'ostéite, chez un malade jeune, opéré l'année précédente de sinusite frontale chronique.

L'anesthésie s'établit et se poursuit normale presque jusqu'à la fin. Le malade réagit légèrement aux temps opératoires douloureux.

Au moment de l'ouverture du sinus dans les fosses nasales, il a un mouvement de défense, un peu de sang s'écoule dans le cavum et tombe dans le pharynx ; il y répond par une courte apnée. On place une mèche dans le sinus frontal et on la fait ressortir par le nez. Le malade réagit violemment à cette manœuvre, se redressant d'un mouvement brusque comme pour s'asseoir : le sang, qui continue à couler, tombe alors dans le canal laryngo-trachéal, comme le prouve un gargouillement léger.

Brusquement, le malade se cyanose, sa respiration devient rapide, stertoreuse. L'asphyxie apparaît soudain totale, sans altération du pouls.

Des râles bulleux ont apparu sur toute l'étendue du poumon droit et un silence respiratoire complet dans toute la partie inférieure du poumon gauche en arrière, font penser aux complications d'œdème aigu du poumon signalés au cours d'intoxications barbituriques (Etienne BERNARD et BARIÉTY). Les symptômes n'étant pas modifiés par une thérapeutique appropriée, on pratique une bronchoscopie

qui provoque enfin la toux, retire du sang, débarrasse les poumons des râles, rétablit la respiration normale du poumon gauche et fait disparaître la cyanose.

Cependant, durant 3 heures encore, les réflexes laryngés ne réapparaîtront pas. Et ce n'est que 8 heures après le début de l'anesthésie que reviennent les réflexes cornéens et la sensibilité.

Les suites anesthésiques sont nulles et le malade se déclare enchanté de son anesthésie. « Il est bien le seul ! », disait alors SECHEHAYE, venu assister à cette opération.

Nous avons longuement discuté du mécanisme de cet accident avec lui et nous avons conclu à une obstruction mécanique des bronches par un caillot sanguin. Le silence respiratoire du poumon gauche témoignait bien l'existence d'un exsudat anormal, la persistance de ses symptômes après saignée et ouabaïne, leur disparition immédiate après la bronchoscopie, l'aspiration sanglante signent leur origine externe. Le rôle de l'inhalation de sang n'est pas discutable.

Mais ici encore nous frappe, coïncidant avec cette inhalation, la transformation brusque d'une anesthésie moyenne, les réflexes étant conservés, en un coma profond avec aréflexie totale, persistant 6 heures.

3^e Accident : obs. 18. — Ici encore, même accident au cours d'une intervention sur le maxillaire supérieur.

L'anesthésie est sans cesse insuffisante et le trismus persistant empêche un tamponnement rétropharyngé complet et gêne pendant toute l'opération. Dès que celle-ci est terminée, le malade se cyanose, la respiration est gênée, avec rythme à pauses. Ce n'est qu'après 1 h. 1/2 que réapparaît le réflexe laryngé et que la respiration se régularise.

Ici encore, le rôle de l'inhalation de sang est évident mais elle a été minime étant donné les précautions prises. Cependant apparaît soudain, brutal comme un réflexe, l'accident, au cours d'une narcose jusque-là normale et même insuffisante.

*
* *

Nous avons vu combien les opinions pouvaient être dis-

cordantes, quant à l'abolition des réflexes laryngés au cours des anesthésies à l'Evipan. Après avoir minutieusement observé ces accidents comme autant d'expérimentations, et en avoir longuement discuté, nous croyons pouvoir en donner l'interprétation suivante :

Si l'anesthésie est peu profonde, les réflexes laryngés ne disparaissent pas. C'est la constatation de Le Mée, elle nous paraît la conséquence logique de sa technique : l'absence de morphine pré-opératoire, et une injection d'éphédrine au début de la narcose ne peuvent donner une anesthésie profonde. Dans ces conditions, les réflexes sont conservés mais l'anesthésie n'est pas suffisante pour permettre des interventions douloureuses et longues. En revanche, il évite tous les incidents dus à leur abolition.

Pour KRIEBEL, pour ZANTOP, ils sont irrégulièrement conservés parce qu'utilisant des doses calculées d'après le poids et administrées en injection unique, la narcose est ce qu'elle peut être, c'est-à-dire, suivant la sensibilité individuelle, profonde ou légère. C'est cette sensibilité qui règle le degré d'anesthésie obtenue et non l'anesthésiste qui obtient (ou n'obtient pas) celui qu'il désire.

Dans les anesthésies réglables par dosage individuel, et réinjections successives, on doit pouvoir demeurer au stade d'anesthésie voulu, et supprimer ou conserver les réflexes pharyngo-laryngés à la demande du chirurgien. Pourtant ce fait exact dans la pratique chirurgicale générale, ne se confirme pas en laryngologie.

Nous verrons plus loin qu'un des facteurs de cet échec est la région sur laquelle on opère. L'autre est dû au mode d'action de l'Evipan. Cet anesthésique est, en réalité, un narcotique puissant qui, comme les autres barbituriques, agit sur le diencéphale « qui endort », approfondissant le sommeil jusqu'à l'abolition de la réponse à l'excitation. Alors que les anesthésiques volatils sont des inhibiteurs de la réceptivité du cortex « qui réveille ».

Aussi nous ne retrouvons, conformément avec ceux qui l'ont étudié, aucun parallélisme entre la disparition des réflexes au cours de l'anesthésie à l'Evipan et leur abolition par les anesthésiques volatils. Elle suit plutôt ici, un ordre

physiologique normal : c'est pourquoi vont apparaître, au cours de ces narcoses, une sorte de dissociation sensitivo-motrice particulière.

Il y a perturbation dans l'arc réflexe ; le malade continue à percevoir puisqu'il peut gémir, répondre à une excitation douloureuse, comme au cours d'un rêve, mais cette perception ne déclanche pas le réflexe normal, il y a dissociation dans la réponse, elle a perdu sa spécificité : le contact laryngé ne produit pas la toux, mais un geste, l'inhalation de sang perçue, le malade se redresse, protestant contre la suffocation, mais il ne tousse ni ne crache, à moins, bien entendu, que l'anesthésie ne soit légère, mais alors insuffisante pour opérer sur une région si richement innervée en filets sensibles.

De même, le silence abdominal complet, impressionnant pour ceux qui ne l'ont déjà vu, traduit cette inhibition splanchnique contradictoire, mais coïncidant parfois avec une résolution musculaire relative de la paroi.

« Il y a persistance d'une perception diffuse de la sensibilité, avec abolition des réactions motrices spécifiques, entraînant une perturbation dans la réponse. L'Évipan touche davantage les fibres lisses que les fibres striées » (SÈCHEHAYE, communication orale).

Il agit donc plus sur le système nerveux végétatif que sur le système nerveux de relation.

Si l'on veut faire céder une défense musculaire gênante au niveau de la mâchoire, et, en même temps, conserver les réflexes pharyngo-laryngés, il faut essayer d'un autre mécanisme que l'augmentation seule de la dose anesthésique, l'abolition complète de l'un, dans le cas d'intervention sur la bouche, entraînant la disparition de l'autre.

La morphine analgésique devrait remplir cet office en réduisant les perceptions sensibles. Les anesthésiques volatils associés doivent donner ce même résultat.

Cependant, si l'on n'a besoin que d'une disparition très fugace, on devrait pouvoir l'atteindre avec le barbiturique seul. C'est ainsi qu'on a pu faire des bronchoscopies. Mais il faut savoir saisir l'instant rapide où l'on pourra franchir l'obstacle, car, aussitôt après la phase d'anesthésie profonde,

la défense persiste ou reprend, accrue de la perception inconsciente et de la réflectivité augmentée.

Une anesthésie profonde, prolongée, pour une intervention sur cette région, nous paraît dangereuse de par les perturbations végétatives complexes qui peuvent s'ajouter, ainsi que nous l'avons vu.

2^o ACCIDENTS RESPIRATOIRES DUS A D'AUTRES CAUSES.

Ce sont ceux observés en dehors de toute obstruction des voies respiratoires ou sans que celle-ci puisse être mise en cause, c'est-à-dire se manifestant primitivement par un arrêt respiratoire, sans signes d'asphyxie.

MÉNÉGAUX ET SECHEHAYE, puis WYBAUW, considérant la paralysie respiratoire progressive qu'entraîne l'administration de doses mortelles d'Evipan chez l'animal, admettent que le surdosage chez l'homme doit provoquer ces mêmes effets. Et c'est à ce dosage qu'ils attribuent les accidents respiratoires purs, non mécaniques.

Lents chez l'animal normal, ils se traduisent par une cyanose progressive due à l'hématose insuffisante jusqu'à l'arrêt respiratoire définitif, suivi après un assez long délai, d'arrêt cardiaque.

S'appuyant sur ce fait, les auteurs considèrent qu'une syncope respiratoire pure ne sera pas mortelle. Il suffira de pratiquer assez longtemps la thérapeutique appropriée : respiration artificielle, stimulants bulbaires et cardiaques, pour que, l'Evipan se détruisant rapidement, tout danger soit écarté. Et ils constatent la vérification de ce raisonnement dans les 15 accidents relevés par SECHEHAYE (tableau 1, n^o 15 à 20) qui semblent bien dus à ce mécanisme, et dont la guérison a été rapidement obtenue par cette médication.

Ils ajoutent que, si tous les surdosages ne sont pas aussi faciles à combattre et sont parfois suivis d'exitus (tableau II, n^o 1 à 7), c'est que s'y ajoute, chez la plupart d'entre eux, quelque chose de plus qu'une asphyxie pure (SECHEHAYE). Et ce sont les causes favorisantes : le terrain sur lequel on intervient.

Tandis qu'un individu robuste, opéré dans de bonnes conditions, se comporte comme il vient d'être dit, chez d'autres, certains éléments vont venir abaisser le seuil anesthésique et déterminer un surdosage, soit par absence de dosage individuel, soit par une injection trop rapide, l'un comme l'autre reconnus dangereux, même pour les sujets sains.

Ces facteurs joueront dans des proportions variables ; mais on les retrouve bien à l'origine de tous les accidents respiratoires suivis d'exitus.

Avec WYBAUW, nous relevons (tableau II), comme constances défavorables, respectivement l'injection rapide et massive du cancer pharyngo-laryngé de MOULONGUET (n° 1), l'injection rapide et la localisation au plancher de la bouche, avec état infectieux grave, de BODEN (n° 2), la dose excessive, la localisation cervico-thoracique et l'état septique extrêmement grave de OHSE (n° 3), l'injection rapide et le sarcome médiastinal avancé de SICARD (n° 4), l'injection massive et rapide et la myocardite chez un perforé gastrique de STIMPLE (n° 5), l'état de toute façon désespéré dans une pancréatite de HAGUENAUER (n° 6), l'intoxication par iléus de RESHKE (n° 7). (tableau III) L'état de shock provoqué par une éviscération de 2 centimètres de grêle et l'âge de 74 ans, de OULIÉ (n° 1), le mauvais état général et la localisation au plancher de la bouche, de STEINBRUCK (n° 7).

L'âge, le shock, l'atteinte profonde de l'état général par une infection grave, et, en dehors des accidents locaux qu'elle entraîne, la sévérité particulière des infections de la région du plancher de la bouche et du médiastin, semblent donc bien : 1° abaisser le seuil de l'anesthésie et favoriser le surdosage ; 2° raccourcir ou même supprimer la résistance à la paralysie bulbaire, puisque ces accidents sont instantanés : syncope du début, qu'on n'obtient jamais chez l'animal sain, même en dépassant la dose mortelle, mais que nous avons retrouvée chez l'animal infecté ou taré, et que STORM observe deux fois au cours de 300 anesthésies sur des singes, ces deux animaux étant profondément infectés.

Il ne nous semble pas que ces divers facteurs jouent, pour l'Évipan, un rôle différent de celui qu'ils jouent pour les

autres anesthésiques. C'est dans ces cas que la dose quelle qu'elle soit, est toujours réduite.

Mais la fréquence toute particulière des accidents, lors d'interventions dans les régions pharyngo-laryngées cervicales, médiastinales et thoraciques, n'indiqueraient-elles pas l'intervention d'un autre mécanisme, spécifique celui-ci de l'Evipan. C'est ce que nous avons cherché à vérifier expérimentalement.

Accidents nerveux

En dehors du cas de paralysie survenu après une anesthésie à l'Evipan, publié par LANDOR et SALLEH, et dont nous ne reparlerons plus ici (voir p. 72), on relève deux sortes d'accidents nerveux : les sommeils prolongés et les accidents méningés.

A. — ACCIDENTS DE SOMMEIL PROLONGÉ.

MÉNÉGAUX et SECHÉHAYE citent quelques cas de sommeils prolongés de 3 h. 3/4 à 10 heures (tableau I, n^{os} 6, 44 à 48 — tableau II, n^{os} 11 et 20) et les classent parmi les accidents imputables à l'anesthésie, puisqu'ils ont été ainsi signalés par les auteurs.

Avec WYBAUW, nous dirons que si ce fait peut paraître un accident pour ceux qui utilisent l'Evipan en anesthésie de courte durée, et peut dépendre alors d'une dose inadéquate due à l'injection unique, pour ceux qui l'utilisent en injections fractionnées, dans des anesthésies prolongées, c'est un fait fréquent.

Toutefois, la coïncidence de ces réveils retardés avec l'état hépatique, le siège de l'intervention et une sensibilité particulière de l'individu, permettent quelques remarques, que nos observations personnelles viennent confirmer.

Fréquence. — Nous avons vu, dans la statistique de WYBAUW, que la durée du sommeil donnait les chiffres de 21 % pour les réveils au cours de la 1^{re} heure et de 18 % pour ceux se produisant entre la 3^e et la 6^e heure. Ces chiffres voisins

montrent la fréquence relativement grandr des sommeils prolongés au delà de 3 heures.

Ceux retardés plus de 6 heures, (2 % seulement des cas), semblent, suivant cet auteur, devoir être seuls retenus comme accidentels après les anesthésies prolongées.

Pour WYBAUW, ces variations seraient d'ailleurs plus en rapport avec une sensibilité individuelle qu'avec la dose injectée.

Conditions d'apparition. — Relevant maintenant les cas cités par MÉNÉGAUX et SECHEHAYE, nous en trouvons 8, répartis comme il suit :

5 hépatiques :

Tabl. I { n^{os} 44-45 : 2 ictères par rétention, sommeil prolongé de 10 heures dose X.
 { n^o 46 : 1 atrophie jaune aiguë, sommeil prolongé de 6 h. 1/2, dose 3 cm³.

Tabl. II { n^o 11 : 1 diabète et sclérose en plaques, sommeil prolongé de 5 heures, mort, dose 7 cm³.
 { n^o 20 : 1 malade au passé hépato-rénal chargé, sommeil prolongé 22 heures, mort, dose 8 cm³.

2 opérations sur la bouche :

Tabl. I { n^o 47-48 : 2 extractions dents sagesse infectées sommeil prolongé :
 { 4 h. dose 6 cm³.
 { 3 h. dose 3 cm³.
 { n^o 16 : 1 asthmaticque, crise d'asthme à l'anesthésie locale, accidents respiratoires au cours anesthésie, sommeil prolongé : 6 heures, dose 3 cm³.

Alors que WYBAUW, par des examens pré-opératoires systématiques de tous ses malades, n'a pu remarquer qu'une plus grande facilité à s'endormir, chez les insuffisants hépatiques, sans prolongation du sommeil post-anesthésique, la statistique de SECHEHAYE vient mettre en évidence cette relation. Ceci confirmait d'ailleurs les observations des divers auteurs qui, dès le début de l'utilisation de l'Evipan, avaient signalé ce fait. Fait clinique, d'ailleurs annoncé par WEESE qui, hépatectomisant ou intoxiquant des chiens par le phosphore, les voyait se réveiller beaucoup plus tardivement.

Nous ne pouvons apporter aucun élément nouveau n'ayant pas anesthésié de malades au foie reconnu déficient. Il en est autrement des observations suivantes, mentionnées par SECHEHAYE, et nous constatons leur curieuse coïncidence avec les nôtres.

L'absence de détails concernant la prolongation du sommeil chez les deux malades de MAYER, pour extraction de dents de sagesse, ne nous autorise qu'à faire le rapprochement sans conclure.

Les cinq cas de prolongation vraie du sommeil, observés chez nos opérés sont :

Obs. 15. — Sinusite frontale : sommeil prolongé de 12 heures (nous avons vu les accidents au cours de la narcose).

Obs. 18. — Esquillectomie du maxillaire supérieur : sommeil prolongé 5 heures ; nous avons vu l'accident respiratoire survenir au cours de cette narcose.

Obs. 16. — Sinusite frontale : sommeil de 5 h. 1/2.

Obs. 37. — Phrénicectomie : sommeil de 4 heures.

Obs. 51. — Thoracoplastie : sommeil de 10 heures (avec cyanose au cours de l'anesthésie et aréflexie prolongée).

Impressionné par la fréquence des ennuis plus ou moins sérieux au cours de toutes nos interventions sur les voies respiratoires supérieures, et pour nos deux anesthésies données en chirurgie pulmonaire, nous avons cessé d'en faire et avons cherché quelle pouvait être l'origine de ces accidents.

1) *Surdosage.*

Nous avons tout d'abord envisagé la possibilité d'un surdosage, nécessité par la richesse d'innervation des voies naturelles et des réflexes qu'elle entraîne, peut-être augmentés à la phase préanesthésique proprement dite, par l'influence excito-sensible et excito-réflexe du barbiturique.

Pour toute autre intervention chez ces malades, peut-être aurait-on obtenu une anesthésie suffisante avec des doses moindres et peut-être avons-nous là, dépassé la dose anesthésique de sécurité.

Le premier fait semble mis en évidence par les anesthésies que nous avons données pour des interventions sur d'autres voies naturelles également richement innervées ; cystoscopie, curettage. Nous avons, en effet, au cours de celles-ci, observé qu'il fallait des doses élevées et que nos anesthésies

étaient généralement insuffisantes (voir p. 33). Mais, là, ces doses plus élevées et les réinjections plus souvent répétées n'ont entraîné aucun accident, jamais cette aréflexie prolongée, jamais d'incident respiratoire.

Il y a, dans les interventions sur les voies respiratoires autre chose en plus qui intervient.

2) *Excitation réflexe du Pneumogastrique.*

HÉDON, dans sa physiologie de la respiration, cite le fait suivant : « Si, chez un lapin, respirant par une canule trachéale, on vient à faire couler un filet d'eau sur les narines, la respiration s'arrête aussitôt en expiration passive, et l'arrêt respiratoire persiste 10 secondes (apnée réflexe).

Qu'est-ce qui intervient ici ? Un réflexe inhibiteur du pneumo-gastrique, déterminé par une excitation au niveau de la muqueuse nasale. On sait, qu'anatomiquement, le diencéphale médian est dominé par la sphère olfactive (LARUELLE).

Or, des faits du même ordre sont connus en clinique : sans qu'on s'explique toujours le sens de l'action qu'on provoque, la réflexothérapie donne, dans certains cas, des modifications du tonus végétatif utilisé dans certains asthmes avec succès.

MARTINAUD communique à la Société d'Anesthésie, en mars dernier, un accident mortel chez un asthmatique, déterminé par une anesthésie locale par badigeonnage de la pituitaire avec de la butelline. La dose d'anesthésique minime employée montrait une sensibilité particulière, puisqu'elle provoque une syncope respiratoire. Ne montra-t-elle pas plutôt l'intervention d'un réflexe si facile à provoquer chez les asthmatiques ?

BECCARI montre l'existence d'une sensibilité pulmonaire sympathique.

WASOWSKI, en étudiant le rôle du nerf phrénique, remarque la bradycardie qui suit la phrénicectomie, montrant par là l'existence de fibres sympathiques mêlés à celui-ci.

Downs observe une mort subite par arrêt de la respira-

tion, puis du cœur, au cours d'une anesthésie au protoxyde d'azote. Six cas de mort analogue lui font expérimenter chez le chien l'excitation du sinus carotidien : il constate un arrêt respiratoire lorsque l'anesthésie au protoxyde a duré un certain temps. Ce réflexe peut-être déclenché, dit-il, par pression de la région carotidienne en relevant l'angle du maxillaire au cours d'une anesthésie.

MARINESCO et KRENDLER montrent la diminution d'excitabilité des neurones vestibulaires bulbaires, quand diminue la sensibilité du sinus carotidien.

C'est pourquoi nous nous sommes demandé si l'Evipan ne faciliterait pas, le déclenchement d'un réflexe inhibito-respiratoire.

Or, VERCAUTEREN, étudiant la pharmacologie des réflexes vaso-moteurs du sinus carotidien, les voit très fortement déprimés par le Somnifène et le Numal, alors qu'il faut de fortes doses de chloroforme ou d'éther pour les déprimer légèrement. De même pour la cocaïne et la novocaïne.

Puis, HEYMANS, et BOUCKAERT constatent que les réflexes régulateurs sino-carotidiens, cardio-aortiques et vaso-sensibles disparaissent sous l'influence de la raché-anesthésie à la novocaïne ou à la percaïne, si on la fait remonter assez haut.

Enfin, NOWACK, continuant en partie ces travaux avec de nouveaux produits, voit l'avertine et le pernocton déprimer fortement ces réflexes, l'Evipan les déprimer, mais beaucoup plus brièvement (injection unique, anesthésie brève sans doute) et l'amytal n'atteindre que légèrement leur tonus et leur excitabilité.

D'autre part, pour HESS, le fonctionnement du système nerveux central serait régi comme les autres viscères par le système nerveux végétatif, et il fait du sommeil une vago-tonie ; de plus il réalise une série de remarquables expériences, démontrant que l'excitation électrique de certains points mésencéphalo-diencephaliques, le déterminerait.

Or, MOLITOR et PICK ont démontré que les barbituriques ont une action élective sur le diencephale et qu'ils provoquent un sommeil presque physiologique en agissant sur ces centres.

BREMER a confirmé ces conclusions par de très belles expé-

riences d'isolement anatomique du cortex, entraînant le sommeil, sommeil exactement semblable, par ses caractères, au sommeil physiologique et au sommeil barbiturique.

Peut-être l'Evipan, barbiturique provoquant la narcose non point par inhibition corticale comme les anesthésiques volatils, éther, chloroforme, mais par une action élective sur le diencephale, est-il un sensibilisant vagal, qui faciliterait les accidents plus hauts cités quand on intervient sur des régions réflexogènes du pneumogastrique ?

Suivant les sujets, les doses, les interventions, on déterminerait soit un accident respiratoire aigu, soit simplement une prolongation du sommeil, ou rien du tout.

C'est ce que nous aurions voulu démontrer par nos recherches sur l'animal. Malheureusement, les difficultés d'expérimentation rencontrées au cours de ce travail ne nous ont pas permis de faire un nombre d'expériences concluantes.

Nous avons pu cependant, chez quatre chiens, réaliser le fait suivant :

A un chien se réveillant après une anesthésie de 10 minutes, nous avons fait un réflexe oculo-cardiaque. Ce réflexe s'est montré positif. Et l'animal s'est instantanément endormi profondément 20 minutes. Se réveillant à nouveau, nous avons recommencé la manœuvre. Nous avons ainsi prolongé, à plusieurs reprises, son anesthésie. Les réflexes cornéens réapparaissant, disparaissaient avec chaque approfondissement du sommeil.

Reprenant cette expérience, nous avons endormi 3 chiens, par injections uniques, et avons observé les temps de sommeil. Quelques jours plus tard, nous avons refait la même anesthésie avec des doses rigoureusement égales et avons fait, à chacun d'eux, des réflexes oculo-cardiaques répétés.

Nous avons obtenu : 1^o l'abolition des réflexes cornéens qui avaient réapparu ; 2^o la résolution musculaire qui avait cessé ; 3^o la prolongation du sommeil de 3 fois la durée du sommeil de la première expérience.

Surpris de ces résultats, concordants cependant avec nos accidents cliniques, nous avons voulu les répéter sur les mêmes animaux. Nous avons repris, quelques jours plus tard, la première expérience ; les résultats furent exacte-

ment les mêmes. Puis, deux jours plus tard, nous avons répété la deuxième expérience avec réflexes oculo-cardiaques. Nous n'avons eu, cette fois, aucune réponse chez aucun des trois chiens. Ils dormirent comme à la 1^{re} et à la 3^e anesthésies.

Quel mécanisme avait joué ? Cette excitabilité s'épuise-t-elle ? Où siégeait l'erreur : lors du premier résultat positif ou du second négatif ?

Le réflexe oculo-cardiaque, chez le chien, est un phénomène complexe et mal connu aussi. Nous aurions voulu pouvoir recommencer ces expériences avec des excitations directes du pneumogastrique et du sinus carotidien. Cela ne nous a pas été possible.

Nous ne pouvons, toutefois, négliger ces résultats, d'autant plus qu'une apnée prolongée fut déclanchée par l'une de ces pressions sur les globes oculaires. Et nous espérons que des expérimentateurs plus heureux pourront reprendre et éclaircir ce problème, GAYET signalant des accidents mortels.

Toutefois, elle nous confirme dans notre attitude abstentionniste vis-à-vis de l'Evipan pour les interventions sur les régions réflexogènes respiratoires.

B. — ACCIDENTS MÉNINGÉS

Deux cas d'accidents méningés sont signalés après anesthésie à l'Evipan.

L'un figure au tableau I, n° 49, de MÉNÉGAUX et SECHÉHAYE, publié par LANDAU et WODEY. Leur malade présente, pendant 10 jours, des phénomènes méningés ; céphalée, hypertension rachidienne, raideur de la nuque, hyporéflexivité, vomissements, après une anesthésie mixte évipan-protoxyde d'azote, chez un malade de 23 ans, opéré d'un kyste sébacé du scrotum.

Aucune autre cause n'ayant pu être mise en évidence, les auteurs, puis MÉNÉGAUX et SECHÉHAYE et WYBAUW considèrent cet accident imputable à l'anesthésique.

L'autre est rapporté par MUNÉRA (obs. 75 de sa thèse) ayant été observé par FERRARI et DUBOUCHER. Leur malade

est anesthésiée pour un curettage au cours d'un avortement avec rétention fœtale et infection surajoutée. 10 cm³ d'Evipan sont injectés. La malade ne se réveille pas et meurt 38 heures après, avec des signes d'irritation méningo-encéphalique : respiration stertoteuse, abolition de la sensibilité cutanée, résolution musculaire complète, conservation des réflexes pupillaires à la lumière, puis inégalité pupillaire, agitation, carphologie, incontinence des sphincters, Babinski bilatéral, trépidation du pied, hypertension du liquide céphalo-rachidien. Enfin, Cheynes-Stokes, râles sous-crépitaux aux deux bases, pouls filant et incomptable, température à 41°.

Si cette mort fut attribuée à l'Evipan, nous n'acceptons pas l'interprétation qu'en donne MUNÉRA. Sa théorie est purement hypothétique, aucune expérimentation ou constatation anatomo-pathologique n'entraîne à l'envisager : il admet que les accidents de l'Evipan, même mortels, ne sont que fonctionnels ; il rejette donc la possibilité de lésions organiques dont les malades peuvent mourir secondairement. Or, nos recherches histologiques montrent des lésions cellulaires nerveuses chez tous les animaux morts de surdosage, dans un délai plus ou moins long. Il n'est pas alors nécessaire, de faire intervenir le jeu d'une fixation, puis d'une libération de l'anesthésique fixé venant tuer le malade tardivement.

Accidents cardio-vasculaires

Ils sont décrits pouvant se produire, soit au début de l'anesthésie, arrêt cardiaque immédiat précédant ou coïncidant avec l'arrêt respiratoire, soit au cours de celle-ci, pendant le réveil ou même après celui-ci, collapsus cardiaque réagissant plus ou moins à la thérapeutique.

MÉNÉGAUX et SECHEHAYE, WYBAUW, les considèrent beaucoup plus graves que les accidents respiratoires, parce que traduisant une sidération brutale de tous les centres vitaux, qui ne permet pas toujours, à la médication tonico-cardiaque et stimulante bulbaire, de faire franchir ce délai d'élimination du produit, quelque rapide qu'il soit.

Cependant, le cas de la malade de KÖENIG, cité par WIRBAUW, montrerait l'action particulièrement active de l'injection sous-occipitale de caféine.

« Les complications cardio-vasculaires sont infiniment plus graves que l'asphyxie pure, disent MÉNÉGAUX et SÈCHEHAYE, car elles entraînent beaucoup plus souvent la mort du malade. Elles sont aussi beaucoup plus difficiles à expliquer, parce qu'inexistantes, dans l'expérimentation sur l'animal. »

Pas plus chez l'animal que chez l'homme, nous n'apportons d'éclaircissement à ce mécanisme. Nous ne l'avons d'ailleurs pas observé chez nos malades, même au cours des accidents cités plus haut ; aucun d'eux ne fit de défaillance cardiaque.

En revanche, nous l'avons retrouvé chez le chien malade ; accident brutal et définitif, simultanément respiratoire et cardiaque. Ces accidents sont survenus à l'injection du premier centimètre cube d'Evipan chez deux chiens anesthésiés, l'un ayant la maladie des jeunes chiens, l'autre âgé de 2 ans environ, présentant une ankylose partielle et très douloureuse des articulations.

Il est regrettable que nous n'ayons pu obtenir de coupes anatomo-pathologiques suffisantes. On a cependant pu dans le foie du second chien mettre en évidence un précipité colloïdal brunâtre dans les vaisseaux et dans certaines cellules hépatiques. Le rein présente les mêmes précipités et des lésions de glomérulite scléreuse ancienne.

Nous pouvons seulement dire que l'animal, au cours d'une infection sévère, réagit à l'anesthésique, comme l'homme gravement infecté, c'est-à-dire en abaissant considérablement le seuil de la narcose, si ce n'est la tolérance même du produit, puisqu'apparaît, dans ce cas, une fragilité cardiaque, en contradiction avec sa résistance chez tous les animaux sains.

Accidents mortels

Théoriquement, les accidents mortels d'un anesthésique peuvent se produire, soit au début de la narcose, accident immédiat, réflexe dont la syncope chloroformique est le type ; soit au cours de l'anesthésie, accident respiratoire ou cardiaque, comme nous l'avons vu ; soit, enfin, accident

tardif survenant après le réveil, ayant été ou non précédé d'accident au cours de l'anesthésie, et se produisant dans un délai plus ou moins éloigné : complication pulmonaire de l'éther, ictère grave de l'anesthésie au chloroforme.

Ces diverses modalités se retrouvent-elles parmi les accidents observés imputables à l'Evipan ?

A. ACCIDENTS IMMÉDIATS

Nous reprendrons ici le texte même de WYBAUW : « Existait-il un accident d'un ordre comparable à la syncope blanche de la narcose chloroformique ? En d'autres termes, trouve-t-on la relation d'un accident mortel survenu, contre toute attente, à la salle d'opération, dans un cas où le bon état général du malade ne permettait pas de prévoir le danger ? »

Un seul cas, à notre connaissance, pourrait se ranger sous cette rubrique. C'est celui de PETERMANN, rapporté par RESCHKE : une jeune femme de 24 ans, anesthésiée pour avortement fébrile, reçoit 4 cm³ d'Evipan en injection lente ; après quelques minutes, le cœur et la respiration s'arrêtant et la mort survient. L'autopsie n'a pas été faite.

Nous n'avons pas de renseignement concernant la gravité de l'état de santé de la malade au moment de l'anesthésie. PETERMANN utilisait, pour la deuxième fois, ce produit chez l'homme.

Un rapide coup d'œil sur le tableau II de MÉNÉGAUX et SECHEHAYE convaincra d'emblée qu'aucun cas de mort ne peut être comparé à celui-là, puisque tous les malades présentent un état pathologique extrêmement grave.

B. ACCIDENTS AU COURS DE L'ANESTHÉSIE ET DU RÉVEIL.

Nous n'en reparlerons pas ici, ayant déjà rapporté ce qui avait été publié à ce sujet.

Ce sont les seuls, jusqu'ici, dans lesquels on a pu discuter la part de l'anesthésique.

C. ACCIDENTS MORTELS TARDIFS.

Ils existent après les anesthésies à l'éther. Ce sont les complications pulmonaires post-opératoires, dans lesquelles seul l'anesthésique peut être mis en cause.

Ils existent également pour le chloroforme ; des ictères graves ont été observés.

Jusqu'ici l'Evipan a été considéré comme ne causant pas de lésions organiques. MUNÉRA, WYBAUW, récemment encore, l'admettent comme tel. Les accidents qu'il provoque seraient alors dus à des inhibitions fonctionnelles, qui disparaîtraient avec l'élimination du produit, à moins que la mort ne survienne avant celle-ci. Il ne paraissait pas, dans ces conditions, qu'une mort tardive puisse lui être imputable.

SECHEHAYE éliminait tout décès survenant après le réveil complet du malade et la reprise du cours normal des suites post-opératoires.

Cependant, l'admission sans discussion, par COUTIÈRE, de la mort barbiturique de lapins intoxiqués par divers dérivés de la malonylurée, même si elle se produit dans un délai de 8 à 10 jours (un mois pour l'un d'eux) nous oblige à entrevoir la possibilité d'accidents tardifs.

D'autre part, les lésions anatomo-pathologiques que nous avons observées en tuant des rats par surdosage, ou que nous avons retrouvées chez des animaux morts accidentellement au cours d'une anesthésie, semblent aussi venir infirmer cette première attitude. Mais nos examens anatomiques n'ayant pas porté sur des animaux morts après une survie prolongée, nous ne pourrions que reprendre ultérieurement la vérification de ce fait.

Il faudrait, pourtant, des lésions organiques tardivement mortelles pour justifier la discussion du rôle de l'anesthésique dans le décès du malade de l'observation 51. C'est le seul cas, d'ailleurs, sur les 7 décès survenant chez nos malades ayant été anesthésiés à l'Evipan, où la responsabilité de celui-ci ait été envisagée.

Les accidents immédiats survenus jusqu'ici sont dus à la connaissance incomplète de ce produit, très différent des

anesthésiques utilisés antérieurement, à la méconnaissance également de ses contre-indications et aux mauvaises techniques employées. Ils devraient être évitables désormais.

Il en serait autrement des accidents tardifs, s'ils pouvaient survenir après des anesthésies normales. Il importe donc de savoir si, dans ces conditions, peuvent se produire des lésions tardivement mortelles.

MORTS SURVENUES APRÈS NOS ANESTHÉSIES A L'EVIPAN

Sept de nos malades anesthésiés à l'Evipan sont morts après l'intervention. Nous en rappelons ici brièvement l'observation, quoique pour un seul d'entre eux, la responsabilité de l'anesthésique ait été envisagée.

OBS. 12. (50 ans). Hystérectomie pour fibrome malade morte d'embolie 10 jours plus tard. Pas d'autopsie.

La fréquence des embolies dans les interventions abdominales et leur extrême rareté maintes fois signalée au cours des narcoses à l'Evipan, ne permet pas de considérer cet accident imputable à l'anesthésique.

OBS. 15. Sinusite frontale — ayant présenté un accident respiratoire grave au cours de l'anesthésie. Malade mort, 5 semaines plus tard, d'abcès du cerveau, après deux nouvelles interventions sous chloroforme.

OBS. 31. Extraction d'un calcul rénal, gros comme une orange, occupant tout le calice et se ramifiant dans le bassinet. Calcul important de l'autre rein. Hémorragie abondante, au cours de l'intervention, nécessitant plusieurs transfusions.

Malade morte 3 jours plus tard dans l'hyperthermie.

A l'autopsie, on prélève les reins : rien à l'examen macroscopique des organes.

OBS. 38. (59 ans). Réduction d'éventration considérable chez un bronchitique chronique en mauvais état général. La réduction nécessite une éviscération très importante et d'assez longue durée. Opération de 55 minutes. Evipan total 9 cm³. Apnée brève quand on extériorise la masse intestinale.

Réveillé 1/2 heure après l'intervention, le malade, meurt 48 heures plus tard en hyperthermie, sans signes de localisation pulmonaire décelable à l'auscultation. Pas d'autopsie.

Obs. 50. Tuberculeux pulmonaire à état général très atteint. Néphrotomie, curettage et ablation des loges rénales speloncaires.

Durée de l'intervention 1 heure. Evipan total 11 cm³ 1/2.

Anesthésie parfaite. Bonnes suites opératoires.

Mort 15 jours plus tard cachectique.

Obs. 51. 2^e temps de thoracoplastie. Accidents au cours de l'intervention. Malade mort 10 jours plus tard.

Nous ne reviendrons pas ici sur la possibilité d'une participation de l'anesthésique dans cet exitus. Quoique rien ne nous permette, actuellement, d'envisager la possibilité d'accidents tardifs survenant après une reprise normale des suites opératoires, nous avons vu que cette étiologie évipanique n'était pas entièrement écartée.

EXAMENS DE LABORATOIRE

Le sang et les urines après l'anesthésie à l'Evipan en clinique

Nous avons pratiqué quelques examens de sang et d'urines chez certains de nos malades, afin de rechercher si une anesthésie prolongée apportait des modifications aux résultats jusqu'ici publiés après des anesthésies brèves.

I. — Examen du sang

1) Temps de saignement et de coagulation.

Ils ne varient pas, dit MUNÉRA, malgré une hyperhémie du champ opératoire signalée par DEINHARDT, BRÉCHOT, HONCAMP, MOÛRE, entre autres.

Pour JOLTRAIN et MORAT, le temps de coagulation, au cours d'une anesthésie brève, passe par les variations suivantes : Avant : 13' à 15' — pendant : 5' à 6' — après : 6' à 7'.

Voici les résultats que nous avons obtenus :

Obs.	Dose	Durée	Avant	Pendant	Après 1/2 heure
Tps. Saig. 32	131/2	35'	2' 1/2	4'	2'
Tps. Coag. »	»	»	6'	3'	5'
Tps. Saig. 33	9	35'	3' 1/2	4'	3'
Tps. Coag. »	»	»	4'	9'	4'
Tps. Saig. 43	24	1 h. 50	1' 1/2		2'
Tps. Coag. »	»	»	14'	12''	6'

Leur variation infime ne pouvant expliquer l'hyperhémie observée, d'autre part la vaso-dilatation constatée par l'expérimentation chez l'animal apportant un éclaircissement à ce fait, nous n'avons pas poursuivi plus loin ces examens.

Conformément aux résultats de JOLTRAIN et MORAT, il y a réduction, pendant et après l'anesthésie, du temps de coagulation.

Le temps de saignement est très légèrement augmenté pendant l'anesthésie et, dès la cessation de celle-ci, revient à la normale.

2) *Hémolyse.*

Elle n'était pas signalée avant l'étude de JOLTRAIN et MORAT, qui la constatent. Nous ne l'avons observée chez aucun de nos malades au cours des examens qui ont été faits.

3) *Anémie.*

Signalée légère et passagère, par JOLTRAIN et MORAT, elle serait, d'après les récents travaux de DALLEMAGNE, importante et durable chez l'animal soumis à un certain nombre d'anesthésies consécutives.

Nous n'avons fait, à ce sujet, aucune recherche clinique.

4) *Hyperleucocytose.*

Elle apparaît, au cours des recherches de JOLTRAIN. Le taux des leucocytes, de 6.000 avant une anesthésie brève par injection unique, atteint 7.000 à la fin de l'anesthésie, et 9.000 24 heures après. Nous ne l'avons pas étudiée chez l'homme ; nous l'avons vu se manifester chez l'animal (voir p. 152).

5) *Réserve alcaline.*

Alors que JOLTRAIN la voit augmenter légèrement au cours de l'anesthésie, pour être légèrement inférieure au taux primitif dès la fin de celle-ci. DALLEMAGNE, chez l'animal, la trouve constamment augmentée.

Nous ne l'avons recherchée que sur le chien (voir p. 167).

6) *Urée sanguine.*

Signalée comme n'étant pas modifiée par l'anesthésie à l'Evipan, par LE LORIER et MAYER et par JOLTRAIN, les examens que nous avons pratiqués donnent le même résultat.

Généralement le taux de l'urée sanguine se montre inchangé ; après certaines interventions, telles que la prostatectomie, elle suit la courbe post-opératoire habituelle :

Nature de l'intervention	Obs.	Dose	Durée	Urée avant	Urée après	
Calcul rein	41	12	1 h. 30	0,40	0,45	lendemain
Kyste paradentaire	14	18	35'	0,65	0,60	»
Sinusite front..	16	15	40'	0,55	0,50	»
Lombot. explor.	23	8	20'	0,30		»
Néphrectomie (tuberculose)	24	13	1 h.	0,32	0,70	»
Prostatectomie.	25	7 1/2	30'	0,45	0,65	»
Prost. en 1 temp	28	10	40'	0,23	0,47	»
Prostatectomie.		13	35'	0,24	0,51	»
Prostatectomie.	33	9	35'	0,25	0,90	lendemain
					0,55	6 ^e jour
					0,49	14 ^e jour
Calcul rénal ...	43	24	1 h. 50	1,50	0,37	

7) *Recherche de l'Evipan dans le sang.*

BENNHOLD recherche l'Evipan dans le sang, au cours de l'anesthésie. Il en retrouve au début et à la fin de celle-ci, et encore quelques traces quand le malade vient de se réveiller.

Par cataphorèse, il établit que l'Evipan se fixe électivement sur les sérines, en solution de 20 mmgr. %, et que si la concentration augmente jusqu'à 100 mmgr. %, on trouve de l'Evipan libre circulant beaucoup plus rapidement que les albumines. De plus à cette concentration on constate, qu'à la cathode, il se fixe sur les globulines.

Ces recherches ne portent que sur le sérum du sang et

sont faits *in vitro*. Or, les autres barbituriques étudiés à ce point de vue jusqu'ici, le NUMAL par exemple, montrait pour une fixation de 33 % du produit injecté dans le sang, les chiffres respectifs de 28 pour les globules et 5 pour le sérum.

N'ayant pu étudier cette fixation, comme nous en avions l'intention, nous ne pouvons apporter aucune contribution à cette recherche.

II. — Examen des urines

1) *L'albumine, le sucre, les corps acétoniques* n'ont été retrouvés dans aucun des cas où nous les avons recherchés.

2) *Elimination de l'Evipan.*

Retrouvé dans les urines par WEESE, dans la proportion de 2,8 % de la dose injectée à l'animal, 48 heures après ; HALBERKAHN et FRETWURST retrouvent 1,2 à 4,5 % d'acide barbiturique : l'élimination cesse, disent-ils, 3 jours après l'administration de l'anesthésique. L'Evipan fut encore recherché dans les urines de leurs opérés, par LE LORIER et MAYER, 20 minutes, 1 heure et 2 heures après la fin de l'injection, leurs résultats furent négatifs.

Nous avons pratiqué cette recherche, chez quelques-uns de nos malades.

La technique employée fut la suivante (1) : L'urine déféquée à l'acétate de plomb, l'excès de celui-ci est ensuite précipité par de l'acide sulfurique dilué. L'urine est ensuite extraite à l'éther dans un appareil à extraction continue. L'extract éthéré mis en tube, on chasse le solvant, on sèche dans le vide, on scelle le tube et on sublime dans un bain à 150-160°. Les cristaux, s'il s'en produit, sont soumis à une deuxième sublimation et identifiés par leur point de fusion.

Cet examen fut pratiqué :

1° sur les urines totalisées des 24 heures qui suivent l'opération (obs. 42 = 1 gr. 10 d'Evipan injecté) ;

(1) J. SIVADJIAN, assistant au laboratoire de Chimie Thérapeutique de M. FOURNEAU, à l'Institut Pasteur, s'est chargé de cette recherche ; qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance pour s'être livré à ce travail si long et minutieux.

2° sur le urines de la 1^{re} émission (obs. 43 = 2 gr. 40 d'Evipan injecté), (obs. 56 = 1 gr. 90 d'Evipan injecté) ;

3° sur urines fractionnées (1^{re} émission 6 heures après anesthésie, 2^e émission 9 heures après anesthésie, 3^e émission 22 heures après anesthésie).

Aucune de ces analyses ne permit de déceler le moindre produit cristallisant.

Il est possible que l'élimination ne commence qu'au delà des 24 premières heures. Nous n'avons pu effectuer cette recherche.

OBSERVATIONS

Répartition des Observations selon la nature des Interventions

CHIRURGIE GÉNÉRALE

Appendicite : obs. n° 3, 34, 35, 44, 45, 55.
Curettage : obs. n° 48.
Eventration : obs. n° 38.
Gastrectomie : obs. n° 52.
Hémorroïdes : obs. n° 47.
Hernie : obs. n° 1, 4, 7, 39, 62.
Hystérectomie : obs. n° 2, 12, 35, 41, 46, 56, 59.
Laparatomie exploratrice : obs. n° 60.
Ovariectomie : obs. n° 36, 40.
Phrénicectomie : obs. n° 37.
Artériectomie : obs. n° 49.
Thoracoplastie : obs. n° 51.
Tumeur du sein : obs. n° 61.

UROLOGIE

Calcul du rein : obs. n° 8, 10, 11, 31, 43.
Cystoscopie : obs. n° 6, 9, 57.
Lombotomie exploratrice : obs. n° 23.
Néphrectomie : obs. n° 20, 24, 42, 54.
Néphropexie décapsulisation : obs. n° 13, 19, 21, 22, 27, 30, 53.
Néphrotomie : obs. n° 50, 58.
Prostatectomie : obs. n° 25, 28, 32, 33.
Rabotage, étincelage urétral : obs. n° 26.
Tumeur vessie : obs. n° 17, 29.

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

Kyste paradentaire : obs. n° 14.

Esquillectomie d'un foyer de fracture du maxillaire supérieur : obs. n° 18.

Sinusite frontale : obs. 15-16.

Sinusite maxillaire, ethmoïdectomie : obs. n° 5.

Observations

OBSERVATION n° 1. — Hernie.

M. P..., 38 ans.

Pantopon 1 cm³ 1 heure avant.

Examen pré-opératoire : Malade très grand, très robuste, éthylique probable. T. A. 16.10 ; Pouls 60.

Durée de l'anesthésie : 1 heure.

Evipan total : 8 cm³. Complétée à l'éther.

Compte rendu de l'anesthésie : Avec 8 cm³ on n'obtient pas de relâchement des maxillaires. Devant la dose qui devrait être doublée, on n'ose continuer l'anesthésie à l'évipan et on donne de l'éther, auquel le malade se montre également très résistant.

Suites opératoires : très bonnes. Garde très bon souvenir de la façon dont il s'est endormi.

OBSERVATION n° 2. — Hématocèle. Appendicite.

M^{me} X..., 40 ans.

Pantopon : 1 heure avant.

Examen pré-opératoire : T. A. 14.9 ; Pouls 84.

Durée de l'anesthésie : 55 minutes.

Evipan total : 14 cm³.

Examen post-opératoire : T. A. 11.7 ; Pouls 100.

Compte rendu de l'anesthésie : Bonne anesthésie, mais légère défense musculaire au niveau du champ opératoire coexistant avec une chute de la mâchoire nette.

Suites opératoires : très bonnes. Conserve très bon souvenir de son anesthésie.

OBSERVATION n° 3. — Appendicite.

M. G..., 27 ans.

Sédol 1 cm³ 1 heure avant.

Examen pré-opératoire : T. A. 12 1/2. 9 ; Pouls 90.

Durée de l'anesthésie : 35 minutes.

Evipan total : 12 cm³.

Examen post-opératoire : T. A. 12 1/2. 9.

Compte rendu de l'anesthésie : Anesthésie incomplète au début. Puis devenant plus profonde, en attendant quelques minutes. Hyperhémie au niveau du champ opératoire.

Suites opératoires : normales.

OBSERVATION n° 4. — Hernie.

M. X..., 20 ans.

Sédol : 1 cm³ une heure avant.

Examen pré-opératoire : T. A. 15 1/2. 9 ; Pouls 80.

Durée de l'anesthésie : 45 minutes.

Evipan total : 17 cm⁵.

Examen post-opératoire : T. A. 12 1/2. 7 ; Pouls 100.

Compte rendu de l'anesthésie : Anesthésie insuffisante ; permet cependant l'intervention sans complément, mais le malade remue légèrement.

Pas d'agitation. Réveillé complètement 3 heures après.

OBSERVATIONS n° 5. — Sinusite maxillaire gauche et Ethmoïdectomie.

M. D...,

Agé : 23 ans.

Pantopon 3/4 d'heure avant.

Examen pré-opératoire : T. A. 13.7 ; Pouls 100.

Durée de l'anesthésie : 55 minutes.

Evipan total : 14 cm³.

Examen post-opératoire : T. A. 10.7 ; Pouls 120.

Compte rendu de l'anesthésie : Anesthésie parfaite. Régulée, quant aux réinjections, sur le rythme respiratoire, les réflexes ne pouvant être facilement observés par le fait de l'intervention sur la tête et la face. S'endort avec 2 cm³ 1/2 ; anesthésié avec 5 cm³.

Début de réveil dès la fin de l'intervention. Réveil complet 3 h. 1/2 plus tard.

Suites opératoires : très bonnes.

OBSERVATION n° 6. — Cystoscopie.

M. F... 63 ans.

Sédol 1 cm³ 1/4 d'heure avant.

Examen pré-opératoire : T. A. 16.9 ; Pouls : 60.

Durée de l'anesthésie : 15 minutes.

Evipan total : 7 cm³ 1/2.

Examen post-opératoire : T. A. 44.7 ; Pouls 60.

Compte rendu de l'anesthésie : Anesthésie parfaite. Le malade s'endort avec 3 cm³ ; anesthésié complètement avec 6 cm³. Réveillé à la fin de l'examen, ne se souvient pas avoir été anesthésié.

Suites opératoires : normales.

OBSERVATION n° 7. — Hernie.

M. L... 43 ans.

Sédol : 1 cm³ une heure avant.

Examen pré-opératoire : Malade à psychisme nettement pathologique. T. A. 13 1/2. 7 ; Pouls 72.

Durée de l'anesthésie : 30 minutes.

Evipan total : 9 cm³. Complétée à l'éther.

Compte rendu de l'anesthésie : Malade qui s'endort avec 1 cm³ 1/2 mais n'est pas anesthésié suffisamment avec 9 cm³. Devant la difficulté d'intervenir dans ces conditions, on fait compléter à l'éther. Le malade présente alors une agitation violente et demande de très grosses doses d'éther, qui provoquent une cyanose et une syncope respiratoire. Une inhalation de CO² rétablit instantanément la respiration. Nous continuons alors l'anesthésie, qui se poursuit sans incident.

Suites opératoires : normales.

OBSERVATION n° 8. — Calcul du rein gauche.

M. X... 50 ans.

Pantopon : 1 cm³ 1 heure avant.

Examen pré-opératoire : T. A. 12.9 ; Pouls 74.

Durée de l'anesthésie : 1 h. 10.

Evipan total : 17 cm³.

Compte rendu de l'anesthésie : Malade fatigué. Très bonne anesthésie. S'endort avec 2 cm³ 1/2. Une légère accélération cardiaque, au cours de l'intervention, fait injecter 2 cm³ de Coramine intra-musculaire. Hoquet quand on tire sur le pédicule rénal.

Très agité avant le réveil, on fait une injection d'1 cm³. d'Opial. Le malade est aussitôt calmé.

Réveil 2 h. 10 après la fin de l'opération.

Suites opératoires : normales.

OBSERVATION n° 9. — Urétéro-cystoscopie. Polype vésical.

M^{me} C... 36 ans.

Pantopon : 1 cm³ 1 heure avant.

Examen pré-opératoire : T. A. : 16.11 ; Pouls : 80.

Durée de l'intervention ; 1 heure.

Anesthésie pendant 25 minutes à l'Evipan. Evipan total : 10 cm³.
Anesthésie continuée à l'éther.

Malade extrêmement nerveuse.

Ayant été anesthésiée une fois par une raché-anesthésie, qui aurait déterminé 6 mois de céphalées ; 1 fois, il y a 4 mois, par une épidurale, depuis laquelle elle conserverait des vertiges ; enfin, une fois tentative d'anesthésie à l'éther. Cette malade refusait d'être anesthésiée pour cet examen, devant sa pusillanimité, l'anesthésie était cependant indispensable. Elle accepte, non sans peine, une anesthésie par voie intraveineuse.

Compte rendu de l'anesthésie : Malade se défendant, rend difficile l'injection d'Évipan. S'endort, très bonne anesthésie de 20 minutes. Mais l'examen déterminant une intervention plus longue et aucun matériel n'étant préparé pour continuer par réinjections, on décide de continuer à l'éther. La malade commençait à se réveiller. A l'apposition du masque, elle se débat et on n'obtient l'anesthésie qu'après une lutte violente et avec une grosse dose d'éther.

Suites opératoires : très bonnes.

Suites anesthésiques : se plaint pendant 3 jours de céphalées et de troubles visuels, le premier jour de diplopie.

OBSERVATION n° 10. — Calcul du rein gauche.

Mlle M... 49 ans.

Pantopon : 1 cm³ une heure avant.

Examen pré-opératoire : Malade très nerveuse, agitée, inquiète
T. A. : 10 1/2, 6. ; Pouls 76.

Durée de l'anesthésie : 1 h. 30.

Evipan total : 24 cm³.

Examen post-opératoire : T. A. 12.7 ; Pouls 120

Compte rendu de l'anesthésie : Légère et courte apnée au début. Malade longue à s'endormir, puis à être anesthésiée. Hoquet quand on tire sur le pédicule rénal.

Agitation très marquée après l'opération. On lui fait 1 cm³ d'Opial qui la calme instantanément et la plonge dans un sommeil profond de 12 heures. Se réveille incomplètement dans la nuit et est assez agitée. 1 cm³ Opial fait à 10 heures du matin le lendemain, associé à du solucamphre la calme complètement.

Suites opératoires : très bonnes.

OBSERVATION n° 11. — Extraction d'un calcul du rein droit.

M^{me} T... 36 ans.

Pantopon : 1 cm³ une heure avant.

Examen pré-opératoire : T. A. 11.7 ; Pouls 88 ; Urée sanguine 0.40.

Durée de l'opération : 1 h. 20.

Evipan total : 12 cm³.

Examen post-opératoire : Pouls incomptable.

Compte rendu de l'anesthésie : Chute de la mâchoire avec 4 cm³ 1/2. Anesthésiée avec 8 cm³. Hoquet quand on tire sur le pédicule rénal. Une importante hémorragie survient à l'extraction du calcul, qui est très volumineux. Pouls très accéléré devient filant. On fait des injections d'huile camphrée, de Coramine et d'Icoral, en attendant une transfusion de 400 cm³.

Réveillée 45 minutes après la fin de l'intervention. Pas d'agitation.

Suites opératoires : très bonnes.

OBSERVATION n° 12. — Hystérectomie.

M^{me} X... 50 ans.

Pantopon : 1/2 heure avant.

Examen pré-opératoire : T. A. 14.9 ; Pouls 104 ; Urée 0.50.

Durée de l'anesthésie : 45 minutes.

Evipan total : 25 cm³.

Examen post-opératoire : T. A. imprenable. Coramine ; Pouls 104.

Compte rendu de l'anesthésie : Malade qui s'endort avec 1m³ 1/2 a encore tous ses réflexes avec 7 cm³ et n'est complètement anesthésiée qu'avec 16 cm³. Cyanose légère au moment où on la met en position de Trendelenbourg. Bonne résolution musculaire. Pas d'agitation. Réveillée 1 h. 1/2 après la fin de l'opération.

Suites opératoires : Normales les premiers jours, mais meurt d'embolie 10 jours plus tard.

OBSERVATION n° 13. — Néphropexie, décapsulisation.

M^{lle} P... 33 ans.

Pantopon : 1 cm³ une heure avant.

Examen pré-opératoire : Malade très fatiguée, très nerveuse. Antécédents : pleurésie, ictère.

T. A. 12 1/2. 9 ; Pouls instable vers 88. T. de saignement : 14' ; T. de coagulation : 4'1/2 ; Urée 0.37.

Durée de l'anesthésie : 1 heure.

Evipan total : 22 cm³.

Compte rendu de l'anesthésie : Anesthésie très bonne. Le pouls fai-

blit légèrement au moment de la décapsulisation. On donne 1 cm³ de Coramine.

Après l'opération, alors qu'on met la malade sur le brancard, on la voit pâlir et la respiration devient très superficielle. En ouvrant la mâchoire avec un ouvre-bouche et en tirant sur la langue, la respiration reprend plus profonde. On donne cependant une inhalation de CO² et on fait une injection d'Icoral.

Suites opératoires : très bonnes.

OBSERVATION n° 14. — Kyste paradentaire.

M. L... 46 ans.

Opial : 1 cm³ une heure avant.

Examen pre-opératoire : T. A. 12 1/2. 8 ; Pouls 68 ; Urée sanguine : 0.65.

Durée de l'anesthésie : 35 minutes.

Evipan total : 18 cm³.

Compte rendu de l'anesthésie : Le malade s'endort avec 1 cm. 1/2. La chute de la mâchoire est obtenue avec 5 cm³.

Dès qu'on commence l'intervention, par la mise en place d'un ouvre-bouche, on provoque une contracture des maxillaires, extrêmement difficile à vaincre. Et malgré une dose relativement élevée de 22 cm³ en 35 minutes, on n'obtient plus le relâchement des masticateurs et l'aide doit lutter sans cesse pour maintenir la bouche ouverte et la tête immobile.

Le pouls reste bon, le malade à un rythme respiratoire assez rapide.

L'opération terminée dans ces conditions locales déplorables, le malade est remis sur le brancard. A ce moment, il devient brusquement cyanosé et la respiration est gênée. On veut nettoyer le pharynx du sang qui, sans doute, y coule et l'obstrue ; la contracture intense des maxillaires rend cette manœuvre extrêmement difficile. On fait inhaler du CO², qui diminue un peu la cyanose et le nettoyage du pharynx diminue la gêne respiratoire sans que le rythme normal se rétablisse.

On fait des injections d'Icoral et de Coramine ; on entend même un gargouillement à chaque inspiration, perceptible en dehors de l'auscultation.

Le pouls reste excellent.

La contracture est toujours intense au niveau des muscles masticateurs et thoraciques, et les membres sont également contracturés.

Ce n'est qu'après une heure de ces thérapeutiques que les signes d'asphyxie disparaissent et que la respiration reprend un rythme régulier.

A ce moment le malade commence à s'agiter, agitation qui persiste, jusqu'à ce qu'on retire le tube de Mayo et l'ouvre-bouche, qu'il a tenté déjà plusieurs fois d'enlever, sans que ses mouvements aient la précision nécessaire pour réussir dans cette tentative.

Aussitôt ces instruments retirés, toute agitation cesse et le malade se rendort. Il se réveille complètement 2 h. $1/2$ plus tard.

Suites opératoires : Le lendemain, le malade a conservé très bon souvenir de son anesthésie. La T° est à 38°, le pouls à 70. Il persiste à l'auscultation une légère matité de la base gauche ; cette matité disparaît en quelques jours sans aucune suite.

OBSERVATION 15. — Sinusite frontale aiguë.

M. K... 22 ans.

Pantopon : 1 cm³ une heure avant.

Examen pre-opératoire : Malade opéré il y a un an de sinusite chronique. Présente une récurrence. T° 39°5 ; Pouls 104 ; T. A. 12 $1/2$. 7.

Durée de l'anesthésie : 45 minutes.

Evipan total 13 $1/2$.

Compte rendu de l'anesthésie : Le malade s'endort assez rapidement et la résolution musculaire au niveau des maxillaires est obtenue après une injection de 3 cm³ $1/2$ d'Evipan. On complète la dose pour obtenir l'anesthésie avec 2 cm³ $1/2$ seulement, le malade s'étant facilement endormi. L'incision du plan cutané ayant provoqué un mouvement de défense, on réinjecte à nouveau 2 cm³. L'opération se poursuit ; on redonne en deux fois 4 cm³.

A l'ouverture du sinus dans les fosses nasales, le malade a un mouvement de défense, un peu de sang s'écoule dans le pharynx ; le malade y répond par une courte apnée. On refait une nouvelle injection devant cette sensibilité persistante ; mais on n'a pas le temps de la terminer. En effet, pendant cette réinjection, on plaçait une mèche dans le sinus frontal, qu'on faisait ressortir par les fosses nasales. Le malade réagit alors à cette manœuvre d'un mouvement brusque et violent ; se redresse sur la table comme pour s'asseoir ; du sang s'écoule dans le canal laryngo-trachéal et on perçoit un gargouillement léger. Brusquement, le malade se cyanose, sa respiration devient rapide, bruyante, irrégulière. Le pouls demeure bien frappé, régulier, à peine accéléré.

On fait une injection intra-musculaire de 2 cm³ de Coramine ; on répète des inhalations de CO² et d'oxygène. On injecte, intra-musculaire, 2 cm³ d'Icoral et de l'huile camphrée, 10 cm³.

A l'auscultation, on entend alors des râles bulleux sur toute l'étendue du poumon droit, en avant et en arrière, du poumon

gauche en avant et un silence respiratoire complet dans toute la région moyenne du poumon gauche en arrière. L'irrégularité respiratoire reste aussi marquée, la résolution musculaire et l'aréflexie sont absolues. Le pouls est toujours régulier, bien frappé ; il s'est accéléré à 120-130.

Devant cet état, on fait une saignée de 250 cm³ et une injection d'Ouabaine 1/4 de mmg. pensant à la possibilité d'œdème aigu du poumon, bien que les râles soient plus gros que ceux de l'œdème pulmonaire, que l'atélectasie soit localisée et que la persistance d'un bon pouls ne traduise pas de dilatation cardiaque. Aucune amélioration, d'ailleurs, ne se manifeste.

On décide alors de faire une bronchoscopie. Celle-ci détermine, enfin, un réflexe, le malade tousse. Par l'aspiration, on retire des bronches, du sang inhalé. On fait un nettoyage du larynx et du pharynx et un tamponnement rétropharyngé. Immédiatement, la cyanose diminue, les deux poumons sont débarrassés de la plus grande partie des râles qui étaient devenus perceptibles, même à la palpation du thorax.

Les réflexes palpébraux n'ont pas encore réapparu, mais un nouveau nettoyage du pharynx provoque la toux.

A 20 heures, le malade est alors ramené dans son lit ; on laisse en place l'ouvre bouche, le tube de Mayo et le tamponnement rétropharyngien. On refait à nouveau des injections d'huile camphrée 5 cm³ et 250 cm³ de sérum physiologique, le pouls s'étant un peu affaibli. La respiration est encore superficielle, à un rythme de 44 respirations par minute, le pouls est à 140.

A 22 heures : Le malade réagit à la douleur, n'a toujours pas de réflexes cornéen ; la respiration est à 36, le pouls à 120.

A 1 heure du matin : 8 heures après le début de l'anesthésie, le malade a quelques mouvements spontanés, il tousse ; on retire alors le tube de Mayo, le tamponnement et l'ouvre-bouche.

Le lendemain matin, à 8 heures, le malade est prostré mais lucide. Sa température est à 38° 2. A l'auscultation, il présente de la matité de la base droite. On lui fait une injection de 20 cm³ d'alcool intraveineuse à 30 % et du vaccin de Minet. Le soir, T° à 38° 4.

Le surlendemain, il présente encore un certain degré de torpeur ; la T° est à 37° 7 le matin et à 38° 4 le soir.

Le 3^e jour, il est tout à fait revenu à la normale et a gardé très bon souvenir de son anesthésie.

On constate alors une paralysie du sciatique poplitée externe, gauche, que l'on attribue à un lien placé à ce niveau et ayant serré le membre pendant les deux heures où le malade est resté sur la table d'opération. Cette paralysie régresse rapidement.

Ultérieurement, il y a reprise de l'infection locale, avec température élevée. Deux grattages sous anesthésie au chloroforme nécessitent une ablation partielle du frontal au niveau des sinus jusqu'aux méninges.

Le malade meurt 3 semaines plus tard d'abcès du cerveau, constaté à la ponction.

OBSERVATION n° 16. — Sinusite frontale.

M^{me} D... 53 ans.

Opial 1 cm³ 1 heure avant.

Examen pré-opératoire : T. A. 14.9 ; Pouls 64 ; Urée sanguine : 0.55 ; Sucre 0 ; Albumine 0 ; Acétone 0 ; Femme obèse.

Durée de l'anesthésie : 40 minutes.

Evipan total : 15 cm³.

Examen post-opératoire : Pas de température ; Urée sanguine : 0.50.

Compte rendu de l'anesthésie : La chute de la mâchoire se produit avec 6 cm³. Chez cette malade obèse, craignant une sensibilité plus grande à l'anesthésique, on ne double pas la dose.

Avec 8 cm³ elle semble insensible ; mais dès qu'on veut faire le tamponnement rétro-pharyngien, on provoque un trismus qui rend cette manœuvre difficile, et on aspire pendant toute la durée de l'intervention, le sang qui pourrait s'écouler.

L'opération dure 40 minutes et on injecte au total 15 cm³ d'Evipan.

L'opération terminée, on laisse encore en place un ouvre-bouche, un tube de Mayo et le tamponnement, les réflexes ne réapparaissant pas tout de suite.

Commence alors une violente agitation, qu'une injection de pantopon ne fait pas céder complètement. Ce n'est que 5 heures après la fin de l'intervention que, la malade se réveillant, cette agitation disparaît.

Suites opératoires : normales.

OBSERVATION n° 17. — Tumeur bénigne de la vessie.

M. S... 48 ans.

Opial : 1/2 heure avant.

Examen pré-opératoire : Antécédents : éthylique, syphilitique depuis 19 ans. Ictère il y a 2 ans. T. A. 17.10 ; Pouls 80 ; Urée sanguine 0.30.

Durée de l'anesthésie : Continué au balsoforme.

Evipan total : 12 cm³.

Examen post-opératoire : T. A. 14.9 ; Pouls 76.

Compte rendu de l'anesthésie : L'injection de l'anesthésique est rendue difficile par une fragilité particulière du système veineux. On doit faire 5 ponctions veineuses successives, chacune d'elle produisant un hématome. Enfin, on parvient à pratiquer cette injection. Le malade perd conscience très rapidement et on obtient le relâchement des maxillaires avec 3 cm³. On injecte encore 3 cm³ ; mais le malade n'est pas anesthésié ; il se défend quant on fait le badigeonnage à l'Iode.

On réinjecte progressivement 6 cm³ d'Evipan sans obtenir une anesthésie suffisante, pour commencer l'opération.

On continue alors l'anesthésie au balsoforme dont on ne donne que des doses très réduites, pour obtenir une complète anesthésie.

Suites opératoires : très bonnes.

OBSERVATION n° 18. — Esquillectomie d'un foyer de fracture du maxillaire supérieur.

M. L... 28 ans.

Opial : 1 cm³ 1 h. 1/4 avant.

Examen pré-opératoire : Malade d'aspect robuste, très nerveux très impressionné, ayant eu un accident de motocyclette 3 semaines avant. T. A. 10.6 ; Pouls 96 ; Urée 0.50.

Durée de l'anesthésie : 55 minutes.

Evipan total : 27 cm³.

Examen post-opératoire : Urée : 0.52.

Ex. d'urines : Albumine : 0 ; Sucre : 0 ; Corps acétoniques : 0.

Compte rendu de l'anesthésie : Malade ne s'endormant pas facilement ; il faut avoir injecté 3 cm³ pour qu'il cesse de compter. Avec 12 cm³ on n'a pas encore obtenu de résolution musculaire ; on continue l'injection. Pendant ce temps, on essaie de mettre en place l'ouvre-bouche, manœuvre rendue difficile par le trismus qu'on provoque.

Enfin, avec la dose élevée de 22 cm³, le malade ne remuant plus, on commence à opérer.

L'opération se poursuit en réinjectant 5 cm³. On aspire le sang qui s'écoule de la bouche dans le pharynx, le tamponnement ayant été rendu imparfait par la défense du malade.

L'opération terminée, le malade commence à se cyanoser ; on reprend l'aspiration interrompue, avec succès ; mais la respiration devient difficile, avec arrêts respiratoires. Le pouls demeure régulier bien frappé.

On essaie de réveiller plus rapidement le malade avec 3 cm³ de Coramine intra-veineuse, puis avec 3 cm³ intramusculaire ; enfin, on

fait une injection de caféine. On nettoie le pharynx, continue l'aspiration ; la respiration demeure ralentie, saccadée, avec un rythme à pauses.

Ceci pendant 1 h. 1/2. Enfin apparaît un reflux nauséux. On cesse l'aspiration et la respiration, quoique encore superficielle, redevient régulière.

Commence alors une agitation violente ; on doit tenir le malade dans son lit. L'ouvre-bouche est difficilement maintenu en place.

Le réveil a lieu 5 heures après la fin de l'opération.

Suites opératoires : normales.

L'examen des urines ne montre ni sucre, ni albumine, ni corps acétoniques.

OBSERVATION n° 19. — Néphropexie droite. Décapsulisation.

Mlle C... 23 ans.

Opial : 1 h. 1/4 avant.

Examen pré-opératoire : T. A. 11.7 (après Opial) ; Pouls 80 ; T° normale.

Examen pendant l'anesthésie : Pouls : 100-110. Temps de saignement : 3'.

Durée de l'anesthésie : 1 heure.

Evipan total : 14 cm³ 1/2.

Examen post-opératoire : Pouls 96 ; T. A. 13-8 ; Malade assez impressionnée.

Compte rendu de l'anesthésie : Courte apnée au début. On obtient la chute de la mâchoire avec 6 cm³. A ce moment, vomissement léger de bile. Légère défense musculaire à l'incision de la peau. Hyperhémie très marquée au niveau du champ opératoire. On fait un temps de saignement, qui est normal : 3 minutes. Hoquet quand on tire sur le pédicule rénal. La malade remue légèrement à la suture de la peau. Les réflexes cornéens réapparaissent.

Agitation assez violente, qui commence 3/4 heure après la fin de l'opération. On fait une injection de 1 cm³ d'Opial, qui ne calme pas complètement la malade. On en refait une deuxième dans l'après-midi ; la malade se rendort.

Réveil complet seulement 10 heures après la fin de l'opération.

Suites opératoires : très bonnes.

OBSERVATION n° 20. — Néphrectomie rein droit.

Mlle A... 24 ans.

Pas d'opial avant l'anesthésie.

Examen pré-opératoire : T. A. 12.7 ; Pouls : 88.

Durée de l'anesthésie : 1 h. 10.

Evipan total : 15 cm³.

Complétée à la fin au Schleich.

Compte rendu de l'anesthésie : Ne s'endort qu'avec 10 cm³. Anesthésie peu profonde. La malade réagit à chaque temps opératoire douloureux. Au cours de cette défense ayant fait sortir le trocart de la veine, on termine l'anesthésie en donnant quelques bouffées de Schleich.

Suites opératoires : très bonnes.

OBSERVATION n° 21. — Néphropexie.

M^{me} ... ans.

Opial : 1 cm³ une heure avant.

Examen pré-opératoire : T. A. 14.8 ; Pouls 80.

Durée de l'anesthésie : 1 heure.

Evipan total : 17 cm³ 1/2.

Compte rendu de l'anesthésie : Anesthésie très bonne ; mais, pendant toute l'intervention, la malade remue le bras à chaque manœuvre douloureuse. Les réflexes cornéens réapparaissent à la fin de l'intervention. Réveil 1/2 heure après.

Suites opératoires : très bonnes.

OBSERVATION n° 22. — Néphropexie droite.

M^{me} S... 31 ans.

Opial 1 cm³ 1 h. 1/4 avant.

Examen pré-opératoire : T. A. 14 a/2 ; 9 h. 1/2 ; Pouls 84.

Durée de l'anesthésie : 50 minutes.

Evipan total : 13 cm³.

Examen post-opératoire : T. A. 11.7 ; Pouls 98.

Compte rendu de l'anesthésie : Malade opérée 6 mois plus tôt d'un calcul du rein gauche. Abolition des réflexes cornéens avec 3 cm³. Chute de la mâchoire avec 6 cm³. Très bonne anesthésie. Très agitée avant le réveil. Réveillée 3 heures après l'opération.

Suites opératoires : très bonnes.

OBSERVATION n° 23. — Lombotomie exploratrice.

M. le R... 40 ans.

Opial : 1 cm³ 1 h. 1/2 avant.

Examen pré-opératoire : T. A. 9 1/2 6 ; Pouls 84 ; Urée sanguine 0.30.

Durée de l'anesthésie : 20 minutes.

Evipan total : 8 cm³.

Examen post-opératoire : T. A. 8 1/2. 4;

Compte rendu de l'anesthésie : Dort avec 2 cm³. Chute de la mâchoire avec 4 cm³ Réveillé 3 heures après l'opération. Aucune agitation.

Suites opératoires : normales.

OBSERVATION n° 24. — Néphrectomie.

M^{me} F. 37 ans.

Opial : 1 1/2 cm³ 1 h. 1/4 avant.

Examen pré-opératoire : T. A. 12.7 ; Urée sanguine : 0.32.

Durée de l'anesthésie : 1 heure.

Evipan total : 13 cm³.

Examen post-opératoire : T. A. 9.4. Urée sanguine 24 heures après : 0.78.

Compte rendu de l'anesthésie : Malade fatiguée, le relâchement des maxillaires est obtenu avec 4 cm³ Anesthésie très bonne.

On fait avant qu'elle ne quitte la salle d'opération, une injection de 2 cm³ de Coramine. Aucune agitation. Réveil complet 4 heures après la fin de l'opération.

Suites opératoires : très bonnes.

OBSERVATION n° 26. — Prostatectomie en 1 temps.

M. C.... 67 ans.

Opial : 1 1/2 heure avant, 1 1/2 cm³.

Examen pré-opératoire : T. A. 13 1/2. 7 ; Pouls : 96 ; Urée : 0,45.

Durée de l'anesthésie : 30 minutes.

Evipan total : 7 cm³ 1/2.

Examen post-opératoire : T. A. 11.7 ; Pouls 90.

Compte rendu de l'anesthésie : Chute de la mâchoire déterminée par 3 cm³. Très bonne anesthésie avec 7 cm³ 1/2.

Réveillé 4 heures après l'intervention, sans aucune agitation. Ne se souvient pas avoir été anesthésié.

Suites opératoires : très bonnes.

OBSERVATION n° 26. — Rabottage, étincelage uréthéraux.

M. H..., 47 ans.

Pantopon : 1 cm³ 1 heure avant.

Examen pré-opératoire : T. A. 9,5 ; Pouls 68.

Durée anesthésie : 1 h. 10.

Evipan total : 26 cm³.

Examen post-opératoire : T. A. 10.5 1/2 ; Pouls 80.

Compte rendu de l'anesthésie : Malade très nerveux, ayant déjà subi de nombreuses interventions. On introduit une sonde dès que le malade cesse de compter ; il se défend et on obtient très difficilement désormais la résolution musculaire ; il faut de grosses doses et chaque temps douloureux ou passage d'instrument, détermine un tremblement des membres inférieurs.

Dort 4 heures après l'intervention, sans agitation. Conserve un excellent souvenir de son anesthésie, incomparable, dit-il, avec les épidurales ou rachianesthésies reçues précédemment.

Suites opératoires : normales.

OBSERVATION n° 27. — Néphropexie.

M^{me} L... 53 ans.

Opial : 1 heure avant.

Examen pré-opératoire : T. A. 21. 11 ; Pouls 96 ; Urée sanguine 0,45.

Antécédents : coliques hépatiques, hystérectomie en 1932.

Durée anesthésie : 45 minutes.

Evipan total : 9 cm³ 1/2.

Examen post-opératoire : T. A. 15.9.

Compte-rendu de l'anesthésie : Anesthésie très bonne. S'endort avec 2 cm³ 1/2. Chute de la mâchoire avec 4 cm. 1/2. Début de réveil dans la salle d'opération. Complètement réveillée 1 heure après.

Suites opératoires : très bonnes.

OBSERVATION 28. — Prostatectomie en 1 temps.

M. V... 60 ans.

Opial : 1 cm³ 1 heure avant.

Examen pré-opératoire : T. A. 17.9 ; Pouls 80.

Durée de l'anesthésie : 40 minutes.

Evipan total : 10 cm³.

Examen post-opératoire : T. A. 16.9.

Compte rendu de l'anesthésie : Très bonne anesthésie. Saignement plus marqué qu'habituellement, au niveau du champ opératoire, mais la prostate est très volumineuse. Réveillé avant de quitter la salle d'opération.

Suites opératoires : très bonnes.

OBSERVATION n° 29. — Tumeur de la vessie.

M^{me} X... 67 ans.

Pantopon : 1 cm³ 1 heure avant.

Examen pré-opératoire : T. A. 14.9 ; Pouls 80.

Durée anesthésie : 1 h. 10.

Evipan total : 10 cm³.

Examen post-opératoire : T. A. 17.10 ; Pouls 64.

Compte rendu de l'anesthésie : S'endort très rapidement en 30 secondes. Chute de la mâchoire avec 3 cm³. L'anesthésie complète, avec cette petite dose, nous fait attendre la réapparition des réflexes et de la contraction de la mâchoire pour réinjecter, par crainte de surdosage. Ceux-ci ayant réapparu, il fut impossible de les faire disparaître à nouveau, et il fut nécessaire, pour maintenir l'anesthésie suffisante, de réinjecter une dose d'entretien élevée proportionnellement à la dose initiale. Agitation légère avant le réveil, qui cède à une injection de pantopon.

Suites opératoires : très bonnes.

OBSERVATION n° 30. — Néphropexie.

M^{me} D... 32 ans.

Opial : 1 cm³ 1 heure avant.

Examen pré-opératoire : T. A. 13 1/2. 8 ; Pouls ; Urée sanguine : 0,44.

Durée de l'anesthésie : 1 heure .

Evipan total : 26 cm³.

Examen post-opératoire : T. A. 13.8.

Compte rendu de l'anesthésie : Femme petite extrêmement nerveuse. Ne s'endort qu'avec 10 cm³, n'est anesthésiée qu'avec 16 cm³. Anesthésie parfaite seulement au bout d'une 1/2 heure. Sommeil prolongé pendant 5 heures 1/2 après l'intervention et grosse agitation pendant cette période, malgré des injections d'opial. Agitation qui cesse dès le réveil.

Extrêmement satisfaite de son anesthésie, ne se souvient pas ni d'avoir souffert ni de s'être agitée.

Suites opératoires : très bonnes.

OBSERVATION n° 31. — Extraction d'un calcul du rein (op. rein gauche).

M^{me} T... 41 ans.

Opial : 1 cm³ une heure avant.

Examen pré-opératoire : Calculs du rein bilatéraux énormes. Urée sanguine : 0,40 ; Temps saignement : 2 minutes ; Coagulation : 4 minutes.

Durée de l'intervention : 1 h. 1/4.

Evipan total : 15 cm³.

Compte rendu de l'anesthésie : Chute de la mâchoire à 7 cm³. On réinjecte 5 cm³. La malade n'est pas profondément anesthésiée on réinjecte 3 cm³.

A l'extraction du calcul, gros comme une orange, anfractueux et ramifié, se produit une importante hémorragie. Pouls à 160, petit. On fait de la Coramine, de l'huile camphrée, en attendant une transfusion de 500 grammes.

La malade commence à se réveiller et se débat à la suture du plan cutané, mais on n'administre plus d'anesthésique, étant donnée l'importance de l'hémorragie. Grosse agitation.

Suites opératoires : T. A. 48 heures après : 13°9 ; T° à 40. Morte 3 jours après l'opération en hyperthermie : 41°3.

OBSERVATION n° 32. — 2^e temps prostatectomie.

M. L... 60 ans.

Opial 1 1/2 cm³ 1/2 heure avant.

Examen pré-opératoire : T. A. 18.9 ; Pouls 80 ; Urée : 0,24 ; Temps de saignement : 2 1/2 ; Temps de coagulation : 6 minutes ; Température : 37°2.

Durée de l'anesthésie : 35 minutes.

Evipan total : 13 cm³.

Examen pendant l'opération : temps de saignement : 4 minutes ; Temps de coagulation : 3 minutes.

Examen post-opératoire : T. A. 17.9 ; 1/2 heure après : temps de saignement : 2 minutes ; temps de coagulation : 3 minutes.

24 heures après : Urée 0,51.

Compte rendu de l'anesthésie : Très bonne anesthésie. Dort avec 2 cm³ 1/2. Se réveille avant de quitter la salle d'opération. Malade réveillé immédiatement, dit beaucoup souffrir, n'est pas agité du tout.

OBSERVATION n° 33. — 2^e temps prostatectomie.

M. M... 78 ans.

Opial : 1 cm³ 1 heure avant.

Examen pré-opératoire : T. A. 15 1/2 8 ; Pouls 76 ; Temps de saignement : 3 1/2 ; temps de coagulation : 4 ; température : 37°1 ; Urée sanguine : 25.

Durée de l'anesthésie : 35 minutes.

Evipan total : 9 cm³.

Examen post-opératoire : T. A. 13.6 ; Pouls 84 ; Temps de saignement : 3 minutes ; Temps de coagulation : 4 minutes.

Compte rendu de l'anesthésie : Très bonne anesthésie. Commence

à réagir à la douleur pendant les 5 dernières minutes de l'opération. Tous les réflexes ont réapparu avant de quitter la salle d'opération, mais commence à s'agiter. Parle, mais inconscient, ne reconnaît pas, répond sans comprendre. On fait une injection d'opial, qui le calme temporairement.

Agité pendant 2 jours, essaie de se lever. Non violent, veut sortir. Se plaint de souffrir beaucoup. N'est pas psychiquement tout à fait normal, mais ne l'était pas complètement non plus avant son opération.

Pendant 3 semaines ne dort pas, délire un peu la nuit, se lève. Pas de température. Dosages d'urée : le 3^e jour 0,90 ; le 6^e, 0,65 ; le 9^e, 0,58 ; le 13^e, 0,53 ; le 15^e, 0,49.

OBSERVATION n° 34. — Appendicectomie.

M^{me} S., 26 ans.

Opial : 1 cm³ 1 heure avant.

Examen pré-opératoire : T. A. 10 1/2, 6.

Durée anesthésie : 20 minutes.

Evipan total : 7 cm³.

Anesthésie : très bonne.

Compte rendu de l'anesthésie : Narcose normale, réveil 1 heure 1/2 après la fin de l'opération.

Suites opératoires : normales.

OBSERVATION n° 35. — Hystérectomie.

M^{me} ..., 28 ans.

Opial : 1 cm³ 1/2 heure avant.

Examen pré-opératoire : T. A. 12.7.

Durée de l'anesthésie : 30 minutes.

Evipan total : 14 cm³.

Anesthésie très bonne.

Compte rendu de l'anesthésie : Anesthésie normale. Réveil 2 heures après.

Suites opératoires : normales.

OBSERVATION n° 36. — Castration unilatérale.

M^{lle} T., 16 ans.

Morphine 1 cm³ 1 heure avant.

Examen pré-opératoire : T. A. 12.7.

Durée de l'anesthésie : 30 minutes.

Evipan total : 13 cm³.

Anesthésie bonne. Agitation légère avant le réveil.

Compte rendu de l'anesthésie : S'endort difficilement, est extrêmement nerveuse. Est un peu agitée au réveil. On lui fait une piqûre de morphine qui la calme immédiatement, mais elle vomit légèrement.

Suites opératoires : normales.

OBSERVATION n° 37. — Phrénicectomie droite.

M. , 28 ans.

Morphine 1 1/2 cm³ 1 heure avant.

Examen pré-opératoire : T. A. 15.9 ; Pneumothorax gauche.

Durée de l'anesthésie : 25 minutes.

Evipan total : 1 cm³ 1 1/2.

Compte rendu de l'anesthésie : Anesthésie très bonne. Aucune réaction à l'arrachement du phrénique. 1/2 heure après, dans son lit, est légèrement cyanosé, légère gêne respiratoire. Réveil un peu tardif pour cette dose, environ 4 heures après l'intervention.

OBSERVATION n° 38. — Eventration.

M. B., 59 ans.

Morphine 1 1/2 cm³.

Examen pré-opératoire : T. A. 10.7.

Durée de l'anesthésie : 55 minutes.

Evipan total : 9 cm³.

Compte rendu de l'anesthésie : Malade bronchitique chronique et présentant une éventration considérable. Dort avec 3 cm³, est anesthésié avec 4 cm³ 1/2. On réinjecte par 1/3 cm³ vus a sensibilité. Fait une légère apnée au moment où on extériorise la masse intestinale. On pratique à ce moment une injection intra-musculaire de Coramine. Anesthésie très bonne.

Le reste de l'anesthésie s'effectue sans alerte. Le malade se réveille 1 1/2 heure après la fin de l'intervention.

Suites opératoires : Le lendemain, température à 40°, très fatigué. Pas de localisation pulmonaire décelable à l'auscultation. 48 heures après l'intervention, meurt en hyperthermie. On ne peut pratiquer d'examen anatomique.

OBSERVATION n° 39. — Hernie.

M. J..., 68 ans.

Morphine 1 cm³ une heure avant.

Examen pré-opératoire : T. A. 20.11.

Durée de l'anesthésie : 30 minutes.

Evipan total : 7 cm³ 1/2.

Examen post-opératoire : T. A. 15.10.

Compte-rendu de l'anesthésie : Malade âgé, bronchitique chronique. Un peu plus long à s'endormir au début, est toutefois parfaitement anesthésié avec 5 cm³. Anesthésie très bonne.

Suites opératoires : normales.

OBSERVATION n° 40. Ovariectomie.

Mme X., 24 ans.

Pas de morphine préparatoire.

Examen pré-opératoire : T. A. 12.7.

Durée de l'anesthésie : 30 minutes.

Evipan total : 11 cm³.

Compte rendu de l'anesthésie : Malade qui n'a pas reçu de morphine pré-opératoire, dès le début de l'injection tousse. Avec l'augmentation de la dose, cette toux cède, L'anesthésie n'est à aucun moment profonde, mais le silence abdominal est complet. (Anesthésie incomplète.

Agitation au réveil, qui cède à la morphine.

Suites opératoires : très bonnes.

OBSERVATION n° 41. — Hystérectomie.

Mme A., ans.

Morphine 1 heure avant.

Durées de l'anesthésie : 35 minutes.

Evipan total : 13 cm³.

Compte-rendu de l'anesthésie : Malade fatiguée, ayant eu de fréquentes hémorragies les derniers temps précédant son opération. S'endort très rapidement. Anesthésie complète. Avale sa langue quand elle est mise en position de Trendelenbourg. Dès que l'opération est terminée, la respiration devient très superficielle, la malade est très pâle. On fait alors 1 cm³ de Coramine intraveineuse, ce qui provoque une contracture momentanée des maxillaires, la malade se mord la langue. Un peu plus tard, la malade ayant toujours une respiration assez superficielle, on réinjecte 1/2 cm³ de Icoral intramusculaire. L'accélération du rythme respiratoire, pendant l'injection, est même si marquée qu'on n'introduit que la moitié de celle-ci.

Tout se rétablit rapidement.

Suites opératoires : normales.

OBSERVATION n° 42. — Néphrectomie.

Mme L..., 54 ans.

Opial : 1 cm³ une heure avant.

Examen pré-opératoire : T. A. bras gauche 20.12/2, 11 1/2 ; bras droit 19 1/2, 11 1/2.

Durée de l'anesthésie : 35 minutes.

Evipan total : 11 cm¹.

Anesthésie insuffisante.

Compte rendu de l'anesthésie : Ne cesse de gémir pendant toute l'intervention, avec légère défense. Réveil très précoce, sur la table d'opération à la fin du pansement.

C'est la deuxième anesthésie à l'évipan que reçoit cette malade (voir obs. 27). On donne le minimum, car était assez fatiguée.

Urines de 24 heures prélevées pour recherche de l'évipan.

Suites opératoires : parfaites.

OBSERVATION n° 43. — Calcul du rein.

Mme D..., 39 ans.

Opial : 1 cm³ 1/2 heure avant.

Examen pré-opératoire : T. A. 11 1/2.7 ; Urée sanguine : 0.37 ; Temps de saignement : 1' 1/2.

Durée de l'anesthésie : 1 h. 50.

Evipan total : 24 cm³.

Examen post-opératoire : Temps de saignement : 2'.

Agitation post-opératoire.

Compte rendu de l'anesthésie : Femme très vigoureuse, qui demande une assez forte dose initiale : 12 cm³ et dissocie très vite. Il faut réinjecter plus fréquemment qu'avec d'autres, au début surtout. Anesthésie très bonne.

N'est plus anesthésiée quand elle quitte la salle d'opération. Commence à s'agiter. Reste très agitée ; on lui fait une injection d'opial, mais est peu calmée par celle-ci, demeure inconsciente et agitée. Il faut lui refaire son pansement. Une deuxième injection d'opial la calme. Elle se réveille 5 heures après l'opération, tout à fait calme dès qu'elle est réveillée.

24 heures après, se déclare enchantée de son anesthésie, n'a aucun souvenir de son agitation.

Urines prélevées pour recherche d'Evipan.

Suites opératoires : très bonnes.

OBSERVATION n° 44. — Appendicite.

M. B..., 32 ans.

Opial : 1 cm³.

Examen pré-opératoire : T. A. 13 1/2, 7 1/2 ; Pouls 88 ; Temps de saignement : 2' ; Temps de coagulation : 10".

Durée de l'anesthésie : 1 1/2 heure.

Evipan total : 12 cm³.

Examen post-opératoire : Pouls 100 ; Temps de saignement : 2' ; Temps de coagulation : 10".

Anesthésie : bonne.

Agitation post-opératoire.

Compte-rendu de l'anesthésie : Malade d'abord résistant. Tarde à s'endormir. Anesthésie bonne. Agitation dès que le malade n'est plus anesthésié. Une injection de morphine le rendort profondément.

Suites opératoires : très bonnes.

OBSERVATION n° 45. — Appendicite.

M. C..., 34 ans.

Opial : 1 cm³ 1/2 heure avant.

Examen pré-opératoire : T. A. 7 1/2 ; Pouls 81 ; Urée 28 ; Temps de coagulation 15' ; Temps de saignement 2' 1/2.

Durée de l'anesthésie :

Evipan total : 9 cm³.

Examen post-opératoire : T. A. 10 1/2, 6 1/2 ; Pouls : 96 ; Temps de coagulation : 4' ; Temps de saignement : 2'.

Compte rendu de l'anesthésie : Vaso-dilatation au début ; le malade devient très rose pendant l'injection, puis reprend petit à petit sa coloration primitive. Très bonne anesthésie.

Pas d'hyperhémie au niveau du champ opératoire.

Malade agité avant le réveil. Calmé par la morphine. Réveillé en 1 h. 1/2.

Suites opératoires : très bonnes.

OBSERVATION n° 46. — Hystérectomie subtotale pour polype.

Mme L..., 42 ans.

Opial : 1 cm³ 1/2 heure avant.

Examen pré-opératoire : Temps de saignement : 2' 1/2 ; Temps de coagulation : 6'.

Durée de l'anesthésie : 40 minutes.

Evipan total : 14 cm³.

Compte rendu de l'anesthésie : Au moment où on extériorise le polype, volumineux et sphacélé, la malade a un hoquet qui cesse aussitôt.

L'anesthésie n'est que relativement profonde, mais le silence abdominal complet.

Suites opératoires : très bonnes.

OBSERVATION n° 47. — Hémorroïdes.

M. D..., 43 ans. Poids : 84 kgs.

Opial : 1 cm³ 1/2 heure avant.

Durée de l'anesthésie : 15 minutes.

Evipan total : 7 cm³.

Compte rendu de l'anesthésie : Homme très fort, très gros : 84 kgs. A semblé tout d'abord résistant, le sommeil tardant à s'établir. Mais avec 6 cm³ on obtient une anesthésie complète.

Quoique cette intervention soit bas située, l'anesthésie a été parfaite ; cependant on n'a pas fait de dilatation anale.

Suites opératoires : très bonnes.

OBSERVATION n° 48. — Curettage utérin.

M^{me} T..., 34 ans.

Opial : 1 cm³ 1/2 heure avant.

Durée de l'anesthésie : 20 minutes.

Evipan total : 8 cm³.

Compte-rendu de l'anesthésie : Malade qui s'anesthésie plus tardivement que la moyenne parce qu'on essaye, dès qu'elle a cessé de compter, de mettre la valve en place. Elle réagit alors violemment ; il semble qu'il y ait, à cette période de sommeil et d'anesthésie incomplète, une hypersensibilité ou une hyperréflexivité. Ensuite, l'anesthésie s'installe très bonne.

Suites opératoires : très bonnes.

OBSERVATION n° 49. — Arteriectomie (Artérite sénile).

M. D..., 67 ans.

Pantopon : 1 cm³ 1/2 heure avant.

Examen pré-opératoire : A. T. 19.3 ; Cœur : clangor ; Homme très grand, d'apparence robuste.

Durée de l'anesthésie : 45 minutes.

Evipan total : 11 cm³.

Compte rendu de l'anesthésie : S'endort avec 1 cm³ 1/2. Chute de la mâchoire avec 2 cm³. On réinjecte 2 cm³. Dès le début de l'intervention, reprise de la contracture du maxillaire, on ne peut faire

céder maintenant la défense du malade. Résolution musculaire parfaite au niveau du champ opératoire.

Se réveille 1/2 heure après la fin de l'opération.

Suites opératoires : très bonnes.

OBSERVATION n° 50. — Tuberculose rénale. Curettage des loges rénales spéloncaires.

M. J., ans.

Opial : 1 cm³ 3 heures avant.

Examen pré-opératoire : malade très fatigué, fébrile, subictère des conjonctives ; T. A. 41.5.

Durée de l'anesthésie : 1 heure.

Evipan total : 11 cm³ 1/2.

Compte rendu de l'anesthésie : S'endort avec 2 cm³ chute de la mâchoire avec 3 cm³ 1/2.

Quand on incise, réapparaît la contracture des maxillaires, mais le malade ne remue pas, ne se défend pas. On ne peut, en réinjectant, faire céder la contracture des maxillaires, mais il n'y a aucune gêne au niveau du champ opératoire.

Au cours de l'anesthésie, apparaît une congestion de la cornée et de la conjonctive intense de l'œil gauche. A la fin de l'opération, gros œdème violacé de la paupière gauche.

Anesthésie très bonne.

Suites opératoires : très bonnes, mais malade très fatigué.

OBSERVATION n° 51. — Thoracoplastie 2^e temps.

M. V..., 35 ans.

N'a pas reçu de morphine pré-opératoire.

Examen pré-opératoire : T. A. 43.9.

Durée de l'anesthésie : 40 minutes.

Evipan total : 19 cm³.

Compte rendu de l'anesthésie : Dès le début, de l'injection, le malade tousse. Il faut injecter 12 cm³ pour obtenir la cessation de cette toux et l'anesthésie. Pas de chute de la mâchoire. On commence l'intervention ; le malade réagit légèrement à l'incision du plan cutané, mais sans gêner l'opérateur. L'opération se poursuit en réinjectant encore 5 cm³.

Lorsque la résection costale est terminée, on constate une cyanose brusque du visage ; les réflexes cornéens sont abolis et la résolution musculaire, au niveau des masticateurs est complète. Il n'y a pas de modification respiratoire. On injecte immédiatement de l'Icoral et de la Coramine, sans obtenir de diminution de la cyanose ; il

n'y a pas de modification de la coloration du sang au niveau du champ opératoire. L'opération se termine. L'aréflexie est toujours complète. La cyanose est localisée au visage, à l'épaule et au bras sur lequel le malade était couché.

Ramené dans son lit, le malade a une respiration extrêmement superficielle et il persiste une cyanose légère. On répète des inhalations de carbogène.

Le pouls ne s'est pas modifié, un peu accéléré seulement depuis les injections de Coramine et d'Icoral.

Une demi-heure après, la respiration est meilleure, mais les réflexes persistent abolis.

Dans l'après-midi, le malade est pris soudain d'une sudation intense et prolongée qui oblige à changer plusieurs fois les draps de son lit.

Il ne se réveille qu'à 8 heures du soir, c'est-à-dire 9 heures après le début de l'anesthésie.

Le lendemain, il témoigne encore d'un certain degré de prostration. Ce n'est que le surlendemain qu'il est dans son état normal, mais il demeure cyanotique et 10 jours après, il meurt sans qu'on puisse définir les causes de cet exitus.

OBSERVATION n° 52. — Gastrectomie.

Mme S..., 54 ans.

Opial : 1 cm³.

Examen pré-opératoire : T. A. 12,6 1/2.

Durée de l'anesthésie : 2 h. 45.

Evipan total : 14 cm³.

Compte rendu de l'anesthésie : Malade très fragile, se nourrissant très difficilement depuis longtemps.

Apnée légère au début de l'opération, puis anesthésie parfaite pendant 2 h. 3/4.

Réveillée 1 heure après.

Suites opératoires : remarquablement bonnes.

OBSERVATION n° 53. — Néphropexie.

Mme G..., 31 ans.

Pantopon : 1 cm³ 1/2 heure avant.

Examen pré-opératoire : Femme très vigoureuse ; T. A. 14 1/2.8 ; Pouls : la veille : 88 ; 1/4 d'heure avant l'anesthésie : 100.

Durée de l'anesthésie : 1 heure.

Evipan total : 24 cm³.

Examen post-opératoire : Pouls à la fin de l'intervention : 96 ; T. A. 12 1. . /2.7 ; T. A. (24 h. après) 13 1 /2. 17 1 /2.

Compte-rendu de l'anesthésie : Malade extrêmement nerveuse, pusillanime. Très vigoureuse. Anesthésie constamment insuffisante.

Agitation au réveil. Une injection de pantopon la calme. Se plaint au réveil, 2 heures après l'opération, de souffrir beaucoup. On lui refait une deuxième injection de pantopon le soir.

Suites opératoires : très bonnes.

OBSERVATION n° 54. — Néphrectomie gauche. Exploration du rein droit.

M. M..., 36 ans.

Opial : 1 cm³ 1 /2 heure avant.

Examen pré-opératoire : T. A. 11 1 /2 7 ; Pneumothorax gauche.

Durée de l'anesthésie : 1 h. 50.

Evipan total : 11 cm³.

Compte rendu de l'anesthésie : S'endort avec 1 cm³ 1 /2. Chute de la mâchoire obtenue avec 4 cm³.

Anesthésie parfaite.

Suites opératoires : très bonnes.

OBSERVATION n° 55. — Appendicite.

M^{me} B..., 34 ans.

Pantopon : 1 cm³ 1 /2 heure avant.

Examen pré-opératoire : T. A. 14-9.

Durée de l'anesthésie :

Evipan total : 10 cm³.

Complétée au Schleich.

Compte rendu de l'anesthésie : Malade extrêmement nerveuse, ayant déjà été anesthésiée 4 fois par diverses méthodes. Désireuse de recevoir cette anesthésie intra-veineuse.

Très sensible à la morphine, dit qu'elle dort déjà en arrivant à la salle d'opération.

Après avoir reçu 10 cm³ la malade dort, mais n'est aucunement anesthésiée.

Devant ces contradictions, on décide alors de continuer l'anesthésie au Schleich. Se débat violemment quand on lui met le masque on a de la peine à vaincre cette défense. Aussitôt la malade anesthésiée, on peut retirer le masque et toute l'opération se passe sans qu'on redonne aucun anesthésique.

Anesthésie excellente, avec abolition des réflexes cornéens. Respiration parfaite, aucune défense de la paroi.

Suites opératoires : très bonnes.

OBSERVATION n° 56. — Fibrome.

M^{me} H..., 38 ans.

Opial : 1 cm³ 1/2 heure avant.

Examen pré-opératoire : T. A. 14.8 1/2.

Durée de l'anesthésie : 45 minutes.

Evipan total : 19 cm³.

Compte-rendu de l'anesthésie : Anesthésie incomplète au début, l'intervention ayant été commencée un peu trop précocement. Mais ne pousse qu'au début. N'a aucun moment de chute de la mâchoire. N'a pas d'abolition des réflexes cornéens.

Réveillée 1 h. 1/4 après la fin de l'opération.

Urines prélevées, à chaque émission, pendant 24 heures pour recherche de l'Evipan.

OBSERVATION n° 57. — Cystoscopie pour division d'urines.

M. C..., 22 ans.

Opial : 1 cm³ 2 heures avant.

Examen opératoire : T. A. 16 1/2.10 ; B. K. dans les urines.

Durée de l'anesthésie : 22 minutes.

Evipan total : 14 cm³.

Compte-rendu de l'anesthésie : Avec 14 cm³ on n'obtient pas de relâchement des maxillaires. Le malade se défend légèrement au début, mais on commence l'examen avant l'atteinte de l'anesthésie complète.

Réveillé 32 minutes après le début de l'anesthésie.

Suites opératoires : très bonnes.

OBSERVATION n° 58. — Néphrectomie.

M. D. S., 41 ans.

Opial : 1 heure avant.

Examen pré-opératoire : bacillaire, cachectique, fébrile depuis plusieurs semaines ; T. A. 1.7 ; T° : 50° depuis 4 jours ; Globules rouges : 4.000.000 ; Globules blancs : 19.800.

Durée de l'anesthésie : 25 minutes.

Evipan total : 10 cm³.

Examen post-opératoire : T. A. 9.5 1/2.

Compte rendu de l'anesthésie : Anesthésie parfaite de 25 minutes, n'est plus anesthésié pendant le pansement.

Est réveillé 1/2 heure après.

Suites opératoires : très bonnes.

OBSERVATION n° 59. — Fibrome.

Mme L..., 51 ans.

Opial : 1 cm³ une heure avant.

Examen pré-opératoire : T.A. 14 1/2.8 ; Pouls : 100 ; Urée : 0.40.

Durée de l'anesthésie : 1 heure.

Evipan total : 15 cm³ 1/2.

Examen post-opératoire : Pouls 96.

Compte rendu de l'anesthésie : La chute de la mâchoire se produit avec 4 cm³ mais l'anesthésie n'est pas encore très profonde avec 8 cm³, on continue l'injection jusqu'à 10 cm³. A ce moment anesthésie très suffisante.

Très bonne anesthésie.

A la fin de l'opération, tous les réflexes ont réapparu.

Commence à se réveiller après la fin de l'intervention et 20 minutes plus tard est tout à fait réveillée.

Suites opératoires : très bonnes. Prélèvement fractionné des urines pour recherche de l'Evipan : 6 heures, 9 heures, 22 heures après l'opération.

OBSERVATION n° 60. — Laparotomie exploratrice (tuméfaction rétro-pancréatique kystique).

M. M..., 35 ans.

Opial : 1/2 heure avant.

Examen pré-opératoire : T. A. 11 1/2.7 ; Pouls 84.

Durée de l'anesthésie : 50 minutes.

Evipan total : 13 cm³ 1/2.

Compte-rendu de l'anesthésie : Très bonne anesthésie, respiration profonde.

Contracture de la paroi à la fin de l'intervention, car on ne réinjecte plus pendant le dernier quart d'heure.

Suites opératoires : bonnes.

OBSERVATION n° 61. — Tumeur du sein.

Mme X...

Opial : 1 heure avant.

Examen pré-opératoire : Malade très grasse ; T. A. 12 1/2.8.

Durée de l'anesthésie : 55 minutes.

Evipan total : 16 cm³ ; Complétée à l'éther.

Compte rendu de l'anesthésie : Injection initiale difficile à faire à cause de l'adiposité de la malade qui rend ardue la recherche de la veine. La malade s'inquiète alors beaucoup, elle craint qu'on com-

mence l'intervention avant qu'elle ne dorme. Avec 12 cm³ en injection initiale, la malade dort, n'est pas anesthésiée.

Après attente de quelques minutes, l'anesthésie n'augmentant pas, on réinjecte 2 cm³, puis encore 2 cm³.

L'opération peut s'effectuer, la malade conserve cependant ses réflexes et gémit ; mais n'a pas de mouvement de défense.

A la fin de l'intervention, on complète à l'éther pour la suture du plan cutané, la malade ayant pâli progressivement.

Suites opératoires : bonnes.

OBSERVATION n° 62. — Hernie.

M... , 40 ans.

Opial : 1 cm³ 1 h. 3/4 avant.

Examen pré-opératoire : T. A. 14-9 ; Homme robuste.

Evipan total : 14 cm³ complétée à l'éther.

Compte rendu de l'anesthésie : Début de l'anesthésie : 11 h. 50. Presque immédiatement, toux. A 12 h. 5, toux incoercible ; sommeil sans aucune anesthésie. Se cyanose par la toux incessante.

On continue l'anesthésie à l'éther ; il faut une dose élevée pour vaincre cette résistance. Puis, anesthésie mauvaise, presque continuellement insuffisante, avec sécrétion muco-pharyngée extrêmement abondante.

Suites opératoires : normales.

Remarques : Morphine donnée trop longtemps avant l'anesthésie. Malade peut-être éthylique, en tous cas très robuste. Mais ampoules d'Evipan depuis longtemps dans le service.

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

ETUDE PHYSIOLOGIQUE

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

ETUDE PHARMACODYNAMIQUE

ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE EXPÉRIMENTALE

Les recherches expérimentales poursuivies jusqu'ici à l'étranger, celles de WEESE en Allemagne, de KENNEDY en Angleterre ont été effectuées sur des animaux d'élevage dont la qualité remarquablement égale donnait des résultats constants et permettait des comparaisons rigoureuses d'un animal à l'autre.

Ne nous trouvant pas dans les mêmes conditions d'expérimentation, nous avons été frappé par les variations individuelles considérables que manifestent les animaux vis-à-vis de cet anesthésique.

La grenouille, le rat, le chien, se sont ainsi montrés très irrégulièrement sensibles ou résistants.

Ce fait observé maintes fois chez l'homme, justifierait les accidents restés inexplicables, l'Évipan ayant été tout d'abord administré proportionnellement au poids de l'individu.

Tout en rendant cette étude plus fructueuse du point de vue clinique, cette variabilité d'un sujet à un autre, a rendu ce travail expérimental singulièrement plus ardu. En effet, une première série de recherches avait été réalisée en considérant comme comparables entre eux deux sujets choisis dans des conditions à peu près semblables de poids, d'âge et de sexe. Mais les résultats obtenus montrèrent l'inexactitude de cette méthode et pour corriger les erreurs qu'elle avait entraînées, il nous a fallu répéter un certain nombre d'expériences sur le même animal.

L'ANESTHÉSIE CHEZ L'ANIMAL

Les animaux utilisés ont été la grenouille, le rat, le lapin, le chien.

Nous ne rapportons pas ici tous les protocoles d'expé-

riences qui, trop nombreux, alourdiraient inutilement ce travail. Nous croyons plus intéressant de grouper tous les faits observés au cours des anesthésies chez ces divers animaux pour en dégager l'action de l'Evipan sur les différentes fonctions.

1) La grenouille

Chez la grenouille, on pratique l'injection dans le sac lymphatique, au niveau du thorax.

Doses. — Elles varient suivant le degré de l'anesthésie qu'on veut atteindre, entre 0 mmgr. 5 et 2 mmgr. par 10 gr. de poids.

Les dilutions employées ont été de 5 à 10 mmgr. par centimètre cube.

La dose de 1 mmgr. pour 10 gr. de poids provoque, en général, une anesthésie complète qui s'installe en 15 à 30 minutes.

Au cours du sommeil qui varie de 4 à 5 heures environ, l'anesthésie est profonde pendant 1 h. 1/2 à 2 h. 1/2 environ.

Nous considérons l'anesthésie profonde quand il y a disparition presque complète de la sensibilité.

Les réflexes cornéens sont tardivement conservés. Le réflexe d'embrassement est le dernier à disparaître, il persiste parfois.

Les mouvements respiratoires sont alors supprimés.

Avec la dose de 2 mgr. par 10 grammes, tous les réflexes sont abolis, la sensibilité entièrement disparue et la durée du sommeil peut atteindre et même dépasser 24 heures.

Ces anesthésies ont pu être répétées un certain nombre de fois chez la même grenouille.

Il est alors indispensable si le délai entre chaque anesthésie est court : 24 ou 48 heures, de maintenir les animaux à une température extérieure variant de 0° à 10°, leur métabolisme optima correspondant à cette température. Si celle-ci est plus élevée ou plus basse, leur métabolisme se ralentit et entraîne des effets cumulatifs : la grenouille est soit hyper-réflexive, soit somnolente et, de toutes façons, l'installation de la narcose est beaucoup plus rapide.

Inégalités de l'anesthésie : Les anesthésies ont été répétées de 2 à 13 fois chez un même animal.

Pour une même dose, les effets produits ne sont pas toujours rigoureusement les mêmes d'une grenouille à l'autre, et d'un jour à l'autre pour une même grenouille.

Ainsi, pour une dose de 1 mmgr. pour 10 gr. de poids, certains animaux sont relativement anesthésiés, alors que d'autres sont dans un coma profond.

Il a fallu, en général, après la 3^e ou 4^e anesthésie, augmenter la dose pour obtenir le même degré de narcose. Puis, l'animal se montre plus atteint par chaque anesthésie, jusqu'à la mort au cours de l'une d'elles, sans augmentation de la dose injectée.

Tolérance : Certains animaux reçoivent 61 mmgr. d'Evipan en 13 anesthésies, alors que d'autres meurent au cours de la seconde, en n'ayant reçu que 9 mmgr. au total.

Mort : La mort survient par ralentissement circulatoire progressif jusqu'à arrêt total de la circulation, suivi secondairement, parfois plusieurs heures plus tard, d'arrêt cardiaque.

Marge thérapeutique : Étant données ces variations, il est difficile d'établir des limites fixes aux doses anesthésiques et mortelles.

Cependant, voici nos résultats, en éliminant les sujets d'exception :

0 mmgr. 25 par 10 gr. n'est pas narcotique.

0 mmgr. 50 est légèrement narcotique, n'est pas anesthésique.

0 mmgr. 75 est anesthésique sans complète insensibilité et infidèle.

1 mmgr. est anesthésique, sans complète insensibilité et infidèle.

1 mmgr. 50 est anesthésique, parfois complet avec abolition totale de la sensibilité.

2 mgr. est anesthésique complet mais parfois devenu insuffisant.

2 mgr. 25 est anesthésique complet.

5 mgr. est toujours mortel.

Causes de sensibilité : La saison influe sur la sensibilité des grenouilles.

En hiver, elles sont plus résistantes de par le fait d'une température plus basse, qui évite les effets cumulatifs.

A la période de la reproduction, elles sont plus sensibles et demandent des doses moindres.

2) Le rat.

Les injections chez le rat ont été faites habituellement intramusculaires à la cuisse, parfois intrapéritonéales l'action est alors un peu plus rapide mais moins certaine. par le risque de transfixion d'une anse intestinale.

Doses : Les doses employées sont de 10, 15 ou 20 mmgr. par 100 gr. de poids, suivant le degré d'anesthésie qu'on veut atteindre. La dilution utilisée est de 10 à 25 mmgr. par centimètre cube :

Pour un même animal pesant de 100 à 150 grammes
1^o 10 mmg. 5 par 100 gr. de poids procurent une anesthésie légère qui s'installe en 7 à 10 minutes, dure 20 à 30 minutes. La sensibilité n'est pas abolie complètement, il est exceptionnel que le réflexe cornéen disparaisse. La résolution musculaire n'est pas obtenue chez tous les animaux.

Le rythme respiratoire est peu ralenti (voir graphique page 210).

2^o 1 mmg. par 100 gr. de poids donnent une anesthésie plus profonde et plus durable, accompagnée d'un ralentissement plus marqué du rythme respiratoire.

3^e 20 mmgr. par 100 gr. de poids est une dose parfois létale (mais nous avons vu que toutes les doses pouvaient l'être suivant l'état antérieur de l'animal).

Elle procure une anesthésie complète, vérifiée à l'absence de réponse au pincement des doigts de la patte postérieure par une pince de Péan. C'est ce test que nous avons jugé le plus constant.

Les réflexes cornéens sont abolis, la résolution musculaire est complète.

La respiration est très ralentie, toujours parallèlement à

la profondeur de l'anesthésie (voir graphique page 233.) La durée de celle-ci est plus longue : 1 heure, 1 h. 1/2, 2 h. même, mais n'est profonde que pendant une période de 20 à 40 minutes environ. Le sommeil post-anesthésique est plus ou moins prolongé ; certains rats, se réveillent que 4 ou 5 heures après l'injection.

Inégalités de l'anesthésie : Ces anesthésies peuvent être prolongées par des réinjections successives ; nous avons fait dormir ainsi un rat pendant 48 heures consécutives.

L'accoutumance ni l'accumulation ne se sont montrées très marquées ; chaque dose égale ne prolongeait pas l'anesthésie pendant un temps égal. Cependant, la durée du sommeil post-anesthésique s'accroît et le retour de l'intégrité psychique se ralentit avec le prolongement de la narcose.

Chez des animaux plus réceptifs et dans des anesthésies très longues, l'accumulation des effets, se fait sentir : à la troisième heure, une dose initiale qui détermine 1 h. 1/2 de sommeil, provoque un sommeil de 2 h. 1/2, puis à la 24^e heure ce sommeil persiste 6 h. 1/2.

Les rats jeunes, pesant moins de 100 gr. sont plus sensibles : 5 à 10 mmgr. sont suffisants pour produire une bonne anesthésie ;

Chez les gros rats adultes, pesant 200 gr., et au delà, il faut des doses bien supérieures : 10 mmgr. les rendent légèrement somnolents sans anesthésie. Il faut atteindre et même dépasser 30 à 40 mmgr. par 100 gr. de poids pour l'obtenir.

Les femelles sont plus réceptives que les mâles, Les femelles gravides le sont davantage encore, peut-être à cause de l'erreur de poids qu'elles entraînent. La parturition n'est pas modifiée par une anesthésie très profonde quelques jours auparavant : les petits rats sont normaux ;

Les rats noirs et blancs sont beaucoup plus résistants que les rats blancs.

En dehors de ces conditions physiologiques, qui créent des tolérances différentes suivant la catégorie d'animaux à laquelle on s'adresse, intervient ici, comme en clinique humaine, une variabilité individuelle qui nous est demeurée

inexpliquée. Il semble qu'un état général moins bon, une infection latente, en soient responsables.

Ainsi, toutes conditions étant égales, la profondeur de l'anesthésie et la durée du sommeil sont variables d'un animal à un autre. Il est plus rare ici que chez la grenouille qu'un même animal réagisse très diversement à une même dose.

Tolérance : Comme nous venons de le voir, la tolérance est variable ; certains animaux sont morts à une première anesthésie, avec 5 et 10 mmgr. d'Evipan par 100 gr. de poids, alors que d'autres ont supporté jusqu'à 400 mmgr. par 100 gr. injectés en 48 heures, ou que d'autres ont survécu avec des injections massives de 40 mmgr.

Mort : La mort se produit, soit brusquement par une syncope respiratoire survenant rapidement, comme dans les surdosages ayant tué l'animal en 6 minutes (rat XII), suivi plus ou moins rapidement d'arrêt cardiaque ; soit par un ralentissement progressif du rythme respiratoire, avec cyanose de plus en plus intense, apnées de plus en plus longues puis définitive. Le battement cardiaque, dans ce cas persiste en général, longtemps après l'arrêt respiratoire.

Marge de sécurité : Il nous est aussi difficile ici que pour la grenouille, d'établir des doses fixes, anesthésiques et léthales. On peut cependant, en éliminant les animaux suspects, déterminer certaines limites en deçà desquelles l'animal n'est pas anesthésié, au delà desquelles il meurt. Toutefois, il doit être bien entendu que ceci est considéré chez l'animal sain et que nous n'en tirons aucune indication quant à la marge de sécurité en clinique.

Pour un rat de 100 grammes :

- 5 mmgr. = dose narcotique légère.
- 10 mmgr. = dose minima anesthésique.
- 15 mmgr. = dose anesthésique moyenne.
- 20 mmgr. = dose anesthésique profonde, parfois léthale.
- 25 mmgr. = dose anesthésique profonde, parfois léthale.
- 30 mmgr. = dose anesthésique profonde, généralement mortelle.

Comme nous l'avons vu, ces doses sont insuffisantes pour obtenir l'effet annoncé chez de gros animaux adultes, et sont,

au contraire, élevées, dans tous les cas ci-dessus cités, pour lesquels nous avons cru remarquer une plus grande sensibilité : jeunes animaux, femelles, gravidité.

3) Le lapin.

L'injection se fait de préférence intraveineuse, à la veine marginale de l'oreille, à la dose de 20 mmgr. par 1 kg. d'animal.

On observe tout de suite une vaso-dilatation au niveau des vaisseaux de l'oreille.

Instantanément, l'animal s'est endormi et l'anesthésie est d'emblée complète à la fin de l'injection.

La résolution musculaire est totale, sans abolition des réflexes cornéens. Le nystagmus est fréquent.

L'anesthésie profonde persiste de 4 à 15 minutes. En deçà et au delà, l'animal est considéré anormalement sensible ou résistant.

Le sommeil se prolonge avec reprise progressive de la tonicité musculaire, puis l'animal cherche à marcher, une parésie des pattes postérieures persiste une dizaine de minutes.

Une demi-heure après le début du réveil, l'animal est normal.

A la dose de 40 mmgr. par kg. la durée de l'anesthésie profonde et du sommeil sont allongées.

La dose de 60 mmgr. par kg. est minima léthale.

4) Le chien.

Doses : Chez le chien, l'injection est faite par la voie intraveineuse, à la dose de 25 à 35 mmgr. par kilog.

Après une brève période d'agitation, si l'animal est fixé en hyperextension sur la table, l'anesthésie s'installe en 5 à 10 minutes.

On observe la disparition des réflexes cornéens, la chute de la mâchoire, le ralentissement et la régularisation de la respiration.

La phase anesthésique proprement dite, dure 10 à 20 minutes pour ces doses. Puis le rythme respiratoire s'accélère quand le degré de l'anesthésie diminue, et que réapparaissent

réflexes et tonicité musculaire. Si le chien est toujours attaché, il crie et se débat. Détaché, le sommeil se prolonge calme, pendant encore 20 à 40 minutes.

Au réveil l'animal demeure quelques instants ébrié avec une parésie des pattes postérieures, qui régresse rapidement.

L'anesthésie peut être prolongée, comme chez l'homme, par la méthode des réinjections, avec ou sans adjonction de sérum glucosé ou physiologique. Nous avons prolongé certaines d'entre elles plus de 5 heures.

La fréquence des réinjections diminue, en général, avec la durée de l'anesthésie.

Inégalité de l'anesthésie : Certains chiens sont très résistants et nécessitent soit de plus fortes doses initiales, soit des réinjections plus fréquentes.

Nous avons vu quelques chiens exiger, pendant plusieurs heures, la répétition aussi fréquente des réinjections. Ces animaux se réveillent très rapidement.

D'autres, au contraire, sont très sensibles, de faibles doses espacées suffisent, et le sommeil post-opératoire persiste tardivement avec des doses peu élevées.

Ainsi, un chien de 30 kgs recevra 2 gr. 40, soit 24 cm³ pour une heure d'anesthésie, alors qu'un autre de 13 kg. 500 reçoit 1 gr. 60, c'est-à-dire 16 cm³ pour 5 heures d'anesthésie et 18 heures de sommeil.

Tolérance : La variation de tolérance au produit est la même que chez les animaux ci-dessus envisagés. Un chien meurt avec 30 mmgr. par kg, alors qu'on doit injecter 155 mmgr. par kg à un autre pour le tuer.

Mort : Nous avons eu ainsi deux accidents mortels au cours de la 1^{re} injection :

L'un chez un chiot de 10 mois ayant la maladie des jeunes chiens, l'autre chez un animal de deux ans et présentant un certain degré d'ankylose articulaire. Une syncope respiratoire, avec arrêt cardiaque à la 2^e et à la 3^e minute de l'injection initiale, rendirent toute thérapeutique respiratoire inutile.

En dehors de ces accidents, la mort provoquée par l'Evipan a lieu comme pour les autres animaux, par une cyanose progressive avec ralentissement respiratoire, puis arrêt car-

diague, suivi tardivement, 15 minutes au minimum après, d'un arrêt cardiaque.

Marge thérapeutique : Comme nous venons de le voir, la marge thérapeutique peut se trouver considérablement abaissée, puisqu'une dose strictement anesthésique peut être mortelle. STORM constate la même variation chez le singe : sur 100 bêtes anesthésiées, 2 sont mortes avec une dose anesthésique : ces animaux étant infectés, dit-il.

Voilà qui restreint l'affirmation de WEESE, dont l'expérimentation établissait la marge anesthésique à 4 chez le chat et 3.3 chez le chien, c'est-à-dire la dose anesthésique étant de 30 mmgr. par kg. et la dose mortelle de 100 à 110 mmgr. par kg.

Comme en clinique, nous voyons ici cette marge considérablement rétrécie.

ACTION SUR LES DIVERSES FONCTIONS

Considérant l'ensemble des observations faites sur ces divers animaux, nous groupons les effets produits par l'Evipan sur les diverses fonctions, et nous étudierons :

- 1) l'action sur l'appareil circulatoire,
- 2) l'action sur l'appareil respiratoire,
- 3) l'action sur le système nerveux.

I. — ACTION SUR L'APPAREIL CIRCULATOIRE

Les travaux de NOWAK, de TOURNADE et JOLTRAIN, de STORM n'avaient pas encore été publiés quand nous avons commencé nos recherches. Leurs résultats, dans l'ensemble, concordent avec les nôtres.

Les quelques divergences qu'on pourrait relever entre eux sont dues, comme en clinique, à l'utilisation de doses différentes et à l'observation des phénomènes à des temps variés de l'anesthésie.

Nous avons étudié l'action de l'Evipan sur l'appareil circulatoire chez la grenouille, le lapin et le chien.

Chez la grenouille, nous avons observé, par transparence, l'action de l'anesthésique au niveau des capillaires, en fixant, avant l'injection d'Evipan, la patte postérieure, de telle façon que la membrane interdigitale se trouve étalée devant le champ du microscope. Par la même méthode, ces modifications circulatoires ont été observées sur l'animal anesthésié, au niveau des capillaires mésentériques et pulmonaires.

Chez le lapin, ont été pratiqués quelques électrocardiogrammes.

Chez le chien, des enregistrements graphiques de la tension artérielle et de la respiration ont été faits, ainsi que des électrocardiogrammes.

A) ACTION SUR LES CAPILLAIRES

Par la technique ci-dessus indiquée, nous avons observé, chez la grenouille, les effets suivants :

1) *Vaso-dilatation* : Une vaso-dilatation cutanée et viscérale apparaît avec le sommeil.

2) *Ralentissement circulatoire* : Avec de fortes doses anesthésiques se manifeste un ralentissement circulatoire considérable, allant, si l'on atteint des doses voisines de la dose létale, jusqu'à l'arrêt de la circulation dans les capillaires alors qu'elle persiste dans les troncs artériels et veineux.

3) *Hyperleucocytose* : Au cours de ce ralentissement circulatoire, on observe une hyperleucocytose superficielle et viscérale intense, avec diapédèse.

4) *Action de l'adrénaline sur ces effets* : 1/10 de centimètre cube de solution d'adrénaline à 1 % donne les réactions suivantes, chez l'animal très profondément anesthésié :

a) Une *accélération circulatoire* considérable et instantanée dans les capillaires : en 15 secondes, la circulation, presque arrêtée, est redevenue normale.

b) *L'absence de réaction vaso-constrictive* des capillaires périphériques et viscéraux coexiste avec cette action accélératrice de l'adrénaline.

c) La *disparition* presque complète de l'*hyperleucocytose*, les leucocytes étant balayés par le torrent circulatoire au cours de l'accélération provoquée par l'adrénaline.

B) ACTION SUR LA TENSION ARTÉRIELLE

Étudiée chez le chien, on constate les effets suivants :

1) *Hypotension* : L'injection intraveineuse d'Evipan détermine une hypotension instantanée, puis un rapide retour à la normale. Cette hypotension porte à la fois sur la maxima et sur la minima.

L'hypotension est plus marquée si la dose est plus forte ;

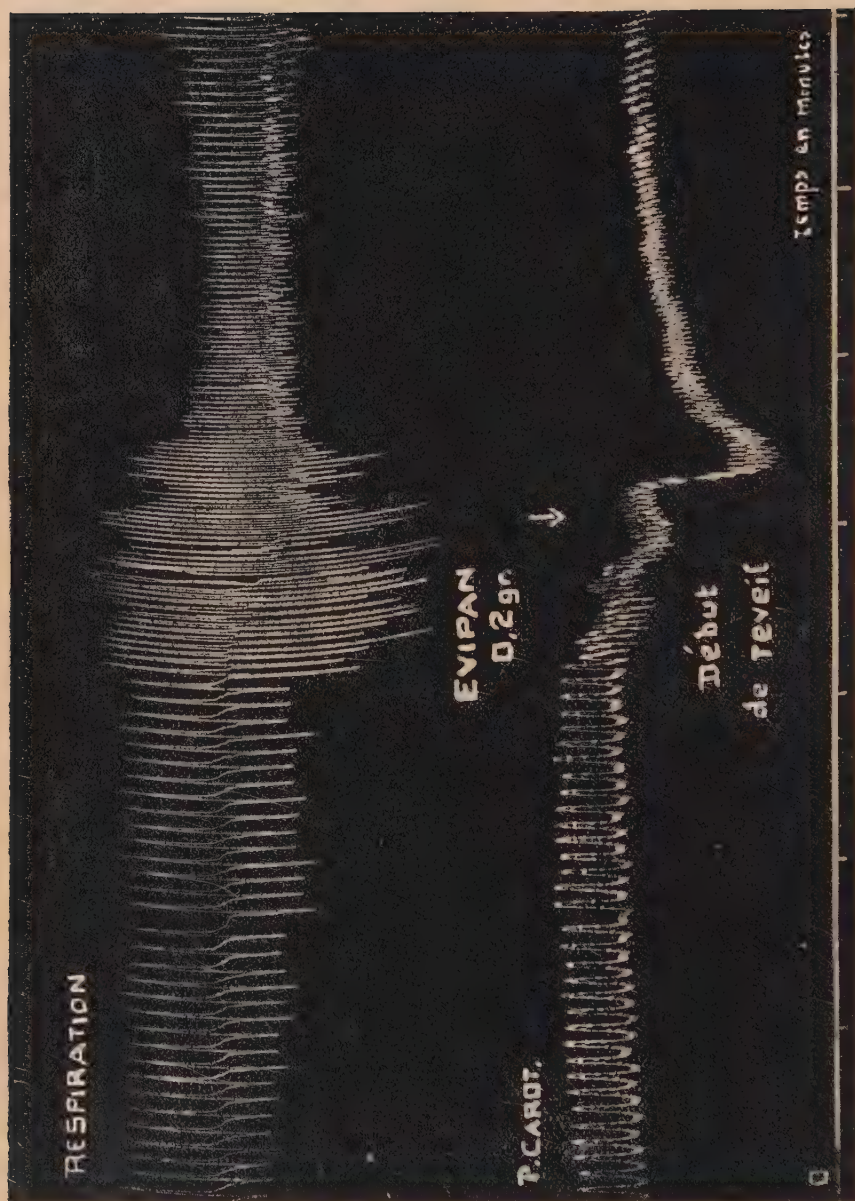


Fig. 1. Chien 10- σ -20 kgs. — Effets sur la respiration et la pression carotidienne d'une réinjection d'Evipan (0,040 par kg.) au moment où s'annonce le réveil.

elle est plus marquée et plus durable si l'anesthésie est prolongée par réinjections successives.

Il faut atteindre des doses toxiques pour qu'elle demeure permanente.

Obs. chien 10 : Avec une dose de 30 mgr. par kg. on observe une chute de tension artérielle de 2 cm. 1/2 sans variation de la Tension différentielle.

Cette chute atteint 8 cm. quand l'animal a reçu des doses atteignant 130 mmgr. par kg. ; elle devient presque nulle au moment de l'arrêt respiratoire. La différentielle est alors très diminuée.

A partir d'une dose de 92 mgr. par kg. la tension ne remonte plus à la normale.

C) ACTION SUR LE RYTHME CARDIAQUE

Un certain nombre d'électro-cardiogrammes ont été enregistrés au cours de huit anesthésies chez le chien et de deux chez le lapin ; M. MOUQUIN a bien voulu se charger de les interpréter.

Ces narcoses ont été pratiquées soit en injection unique, soit en injections répétées. Quelles que soient la méthode employée et les doses administrées, on observe les faits suivants :

Tachycardie : Une accélération du rythme constante est déterminée par la 1^{re} injection d'anesthésique. Cette tachycardie importante persiste pendant toute la narcose, ainsi que le montrent les électro-cardiogrammes enregistrés au cours de l'anesthésie du chien 14 (figures 2, 3 et 4), l'un avant l'anesthésie, le second pendant l'anesthésie, le troisième à la fin de celle-ci.

Régularisation du rythme : Le rythme cardiaque, si fréquemment irrégulier chez le chien est constamment régularisé au cours de l'anesthésie, comme on peut le constater en comparant les électro-cardiogrammes des figures 2 et 3. La figure 2 représentant un enregistrement fait avant l'injection d'Evipan, la figure 3, un électro-cardiogramme enregistré 30 minutes après l'injection d'une dose de 50 mmgr. par kg.

Inversion des accidents P. et Q. R. S. : Cette inversion n'est pas constante, mais elle est fréquente, elle disparaît en même temps que cesse l'anesthésie.

La figure 3 montre cette inversion survenant 1 h. 45 après l'injection unique de 50 mmgr. d'Epivan par kg.

Pas de modification de l'espace P. R. : Aucun des électro-

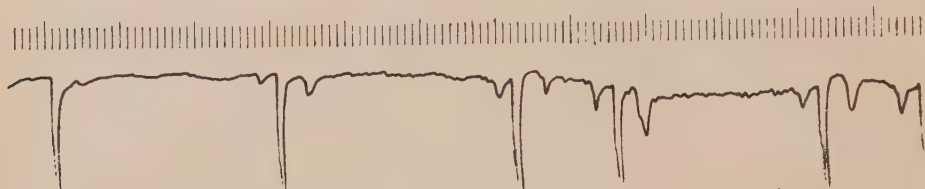


Fig. 2. Chien n° 14-♂-11 kg. 500
Electrocardiogramme avant l'anesthésie.

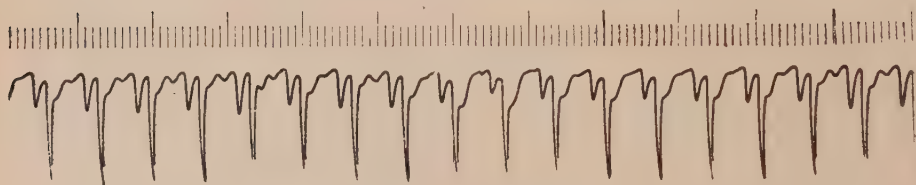


Fig. 3. Chien n° 14-♂-11 kg. 500
Electrocardiogramme 30 minutes après l'injection d'Epivan (0,050 gr. par kg.).

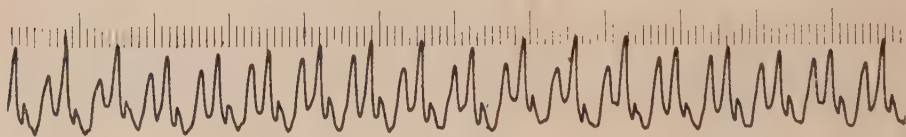


Fig. 4. Chien n° 14-♂-11 kg. 500
Electrocardiogramme 1 h. 45 après l'injection d'Epivan (0,050 gr. par kg.).

cardiogrammes enregistrés au cours des 8 anesthésies chez le chien, ne montre de modifications nettes de l'espace P. R.

Pas de trouble de conduction : Aucun trouble de conduction n'apparaît même après l'administration, en une seule fois, d'une dose élevée d'anesthésique : 50 mmgr. par kg. chez un chien de 11 kg. 500.

Ce fait semble en contradiction avec les troubles considérables observés par WILLOQUET au cours d'intoxications

gardénaliques chez le lapin. Il est possible qu'on puisse voir apparaître ces modifications si l'intoxication par l'Evipan devient mortelle, mais nous ne les avons pas recherchées dans ces conditions.

D) ACTION SUR LES RÉFLEXES CARDIO-VASCULAIRES

1) *Excitation du Pneumogastrique.* — a) L'excitation du bout périphérique, provoque chez l'animal anesthésié par de fortes doses (65 mmgr. par kg.), une hypotension moins accentuée que chez l'animal au réveil.

b) L'excitation du bout central provoque une hypertension qui varie peu avec l'augmentation de la narcose.

2) *Réflexe oculo-cardiaque.* — Il détermine de l'hypotension

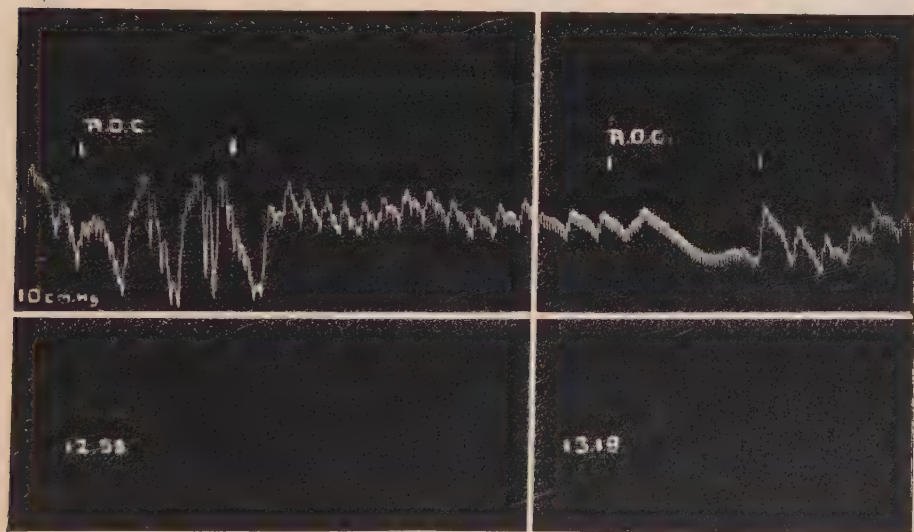


Fig. 5.

Fig. 6.

Fig. 5 et 6. Chien 7- σ -22 kgs.

Effets produits sur la pression carotidienne par des réflexes oculo-cardiaques au cours d'une anesthésie à l'Evipan (0,050 gr. par kg.).

Fig. 5. R. O. C. 15 minutes après la réinjection d'une dose de 0,010 gr. par kg.

Fig. 6 R. O. C. 5 minutes après la réinjection d'une dose de 0,010 gr. par kg.

avec augmentation de la différentielle, due à la chute surtout importante de la minima.

L'intensité de la réponse est diminuée au cours de la narcose prolongée par réinjections successives (fig. 5 et 6).

La réponse du rythme varie avec le sujet, comme chez l'animal normal:

3) *Réflexe sino-carotidien.* — L'occlusion des carotides, au début d'une anesthésie, laisse le réflexe hypertenseur intact. Il s'amointrit avec la prolongation de l'anesthésie.

E) ACTION SUR LE CŒUR

KENNEDY et NARAYANA ont expérimenté, par la technique de perfusion de HARTUNG et CLARK, l'action de l'Evipan sur le cœur de grenouille.

Ils sont arrivés aux conclusions suivantes : l'Evipan exerce une action dépressive sur le cœur. Il n'est pas fixé par les cellules, même à une forte concentration. Perfusé à un autre cœur *in situ*, l'action sur celui-ci est beaucoup plus faible. Le ventricule est affecté avant l'auricule. Quand les battements ont cessé, l'excitabilité persiste ; on peut les provoquer à nouveau.

Cette intégrité relative du muscle cardiaque vis-à-vis de l'Evipan nous avait frappé dès nos premières expériences. Qu'elles aient lieu sur la grenouille, le rat ou le lapin, nous avons remarqué la persistance prolongée des battements cardiaques *in situ*, même chez des animaux morts de surdosages massifs, même en cas d'injection intra-cardiaque d'Evipan.

Discussion des effets observés

L'Evipan possède une action cardio-vasculaire qui se traduit à la fois par une hypotension et par une tachycardie.

Si la majorité des auteurs sont d'accord sur le sens de ces effets, leur mécanisme pose, par contre, un problème complexe.

1) *Action hypotensive.* — L'action hypotensive de l'Evipan chez l'animal a été signalée par les expérimentateurs de l'I. G. Farbenindustrie, dans la notice consacrée à l'Evipan dès son entrée dans la pratique.

STANLEY NOWACK, TOURNADE et JOLTRAIN ont étudié à nouveau, depuis, cet effet hypotenseur après administration

d'Evipan chez les animaux d'expérience, et se sont préoccupés de son mécanisme.

Selon ces auteurs, l'hypotension par Evipan est le résultat de plusieurs facteurs, qui, tous, agissent dans le même sens :

1) En premier lieu, l'Evipan cause une vaso-dilatation d'origine périphérique. L'agression toxique, diminue l'effet de vasoconstriction au niveau des capillaires, qui ne réagissent plus avec la même intensité, ni à l'action de l'adrénaline, ni à l'excitation du splanchnique.

En même temps, comme l'ont montré TOURNADE et JOLTRAIN, la sécrétion de la surrénale est amoindrie.

2) En second lieu, l'Evipan provoque une intoxication de l'appareil vasosensible cardio-aortique, et le réflexe d'hypertension obtenu par l'occlusion de la carotide, en avant du sinus carotidien, est généralement fortement diminué.

De même, pour deux autres barbituriques, le somnifène et le numal, VERCAUTEREN avait montré qu'ils provoquaient une dépression des réflexes vaso-moteurs.

Nos expériences sur le chien nous ont permis de vérifier l'un et l'autre de ces mécanismes ; il faut toutefois noter que les résultats sont susceptibles d'une certaine variation. C'est qu'en même temps que les nerfs vaso-moteurs, les nerfs frénateurs se trouvent également intoxiqués au niveau des sinus cardio-aortiques. Cette observation permet d'expliquer les résultats parfois discordants que l'on peut observer chez le chien, dans la troisième phase de l'intoxication par l'Evipan.

2) *Action tachycardique.* — La suppression des réflexes frénateurs au niveau du sinus carotidien nous paraît répondre, en effet, en partie au moins, de la seconde des actions cardio-vasculaires citées plus haut : l'accélération cardiaque. La tachycardie, sur laquelle les auteurs ont jusqu'ici peu insisté et qui, chez l'homme, paraît peu marquée, s'est révélée relativement importante dans un certain nombre de nos expériences sur le chien.

Nous donnons ici les tracés électrocardiographiques d'un animal, avant, pendant et après la narcose provoquée par une dose d'Evipan dans la saphène.

Cette tachycardie est attribuable à plusieurs causes :

1) En premier lieu et dans la mesure où elle coïncide, au moment même de l'injection d'Evipan, avec l'hypotension, elle est attribuable à un réflexe d'origine centrale.

Cependant, comme il nous a été possible de l'observer à bien des reprises sur des animaux dont l'hypotension était à peine marquée ou avait totalement disparu, ce mécanisme, à lui seul, est insuffisant pour l'expliquer entièrement.

2) La tachycardie est attribuable à une insuffisance fonctionnelle transitoire des réflexes frénateurs, telle que l'ont décrite TOURNADE et JOLTRAIN, au niveau des zones vaso-sensibles cardio-aortiques.

3) Enfin, dans la phase ultime de la narcose, au début du réveil en particulier, la tachycardie par l'Evipan est visiblement sous la dépendance d'un troisième mécanisme encore : elle a une origine centrale et une concomitance avec la phase d'hyperexcitabilité pré et post-narcotique des doses sub-anesthésiques.

3) *Ralentissement circulatoire.* — Une autre contradiction se manifeste ici encore dans les effets cardio-vasculaires dus à l'Evipan. Le ralentissement circulatoire considérable observé au niveau des capillaires, périphériques et viscéraux, coexiste avec une accélération du rythme cardiaque.

DALLEMAGNE, qui étudie les modifications de la réserve alcaline et du pH. sanguins provoqués par la narcose à l'Evipan, les voit diminués, et invoque à l'origine de cette diminution le ralentissement circulatoire. D'autre part, il signale la tachycardie constante.

Il est regrettable qu'il ne discute pas ces effets paradoxaux.

4) *L'hyperleucocytose.* — Elle est signalée par FLANDIN, JOLY, CARLOTTI, au cours des intoxications par les barbituriques, comme pouvant s'élever jusqu'à 15.000, 26.000, 30.000 globules blancs avec une polynucléose de 80 à 90 %.

Les recherches de JOLTRAIN et MORAT retrouvent cette hyperleucocytose au cours d'une anesthésie brève par l'Evipan, s'élevant au cours de celle-ci de 6.000 à 7.500, pour atteindre 9.000, 24 heures plus tard.

Nous ne l'avons pas vérifiée quantitativement par numération, mais l'avons constatée *in vivo* chez la grenouille

profondément anesthésiée et présentant un ralentissement circulatoire intense. Elle s'est confirmée par la diapédèse constatée anatomiquement. Enfin, nous l'avons vu disparaître par accélération de la circulation sous l'influence de l'adrénaline.

Il semble difficile ici d'attribuer ce phénomène à l'existence d'un foyer viscéral, pulmonaire, ainsi que le considèrent FLANDIN, JOLY et BERNARD, au cours de l'intoxication gardénalique.

D'autre part des travaux récents ont montré le rôle des centres nerveux sur l'équilibre leucocytaire : intervention d'excitations centrales variées, modifications apportées à ces réactions par section de la moelle (HOFF et LINDHARTD) et expériences pharmacodynamique de TINEL qui ont établi la coexistence de l'hypertonie sympathique et de la leucocytose, alors que l'excitation du vague provoque une leucopénie.

L'Evipan qui, nous l'avons vu par nos examens anatomo-pathologiques, a une action organique si rapide et puissante sur les centres nerveux et qui, comme tous les barbituriques, semble avoir une action élective sur le système nerveux végétatif, vérifie peut-être ces mécanismes.

Nos recherches ne nous permettent pas, à l'heure actuelle, de ratifier l'une et l'autre de ces théories, et étant donné le rapport étroit entre leur apparition et leur disparition et les variations provoquées dans la rapidité circulatoire, nous nous rallierons, au moins provisoirement, à l'interprétation de JOLLY, qui ne voit dans ces variations leucocytaires qu'un jeu de mécanique circulatoire.

II. — ACTION SUR L'APPAREIL RESPIRATOIRE

Nowack signale, en même temps que la vaso-dilatation périphérique, la dépression des centres respiratoires augmentant avec la dose injectée.

Storm, chez le singe, ne constate la dépression de ces centres, que transitoirement et avec de fortes doses, ou si l'injection a été poussée rapidement.

Chez le chien, nous avons fait des enregistrements au pneumographe, parallèlement à l'inscription de la tension artérielle par une canule carotidienné ou fémorale.

Chez le rat, nous avons compté le rythme respiratoire normal avant l'anesthésie, puis, au cours de celle-ci, chaque dix minutes.

Les résultats se sont montrés constants et concordants. Ce sont, essentiellement :

1^o des modifications du rythme variant avec les temps de l'anesthésie ;

2^o un parallélisme absolu entre le ralentissement respiratoire et la profondeur de l'anesthésie ;

3^o des modifications passagères, déterminées par des excitations réflexes. Modifications concomitantes avec les réactions circulatoires et demeurant normales.

1^o MODIFICATIONS DU RYTHME ET DE L'AMPLITUDE

Nous avons vu, chez l'homme, l'action de l'Evipan s'exercer à la fois sur la fréquence et sur l'amplitude respiratoires.

Au début de l'anesthésie, le rythme est ralenti et l'amplitude plus ou moins diminuée.

Cette amplitude augmente dès l'anesthésie profonde, pour diminuer à nouveau au moment de l'accélération respiratoire qui annonce le réveil.

Chez l'animal, ces faits se retrouvent avec quelques modifications, dues sans doute à ce qu'il s'agit d'animaux sains, résistants.

a) *Modifications du rythme.* — Dans la règle, il s'accélère jusqu'au moment où s'installe l'anesthésie vraie. Cette accélération est provoquée par les injections intra-musculaires, les injections intra-veineuses lentes, les doses subanesthésiques.

Les doses massives ou injectées rapidement dans le torrent circulatoire, provoquent la sidération respiratoire, l'apnée.

Au cours de l'anesthésie normale, la respiration diminue toujours de fréquence, pour atteindre au moment où elle est profonde, 35 à 50 % du rythme normal, chez le chien, et être réduite, chez le rat, de 25 % pour les anesthésies légères et de 75 % dans les anesthésies profondes. Puis elle s'accélère progressivement jusqu'au réveil.

Chez le chien, ce cycle est très rapide, comme la durée de l'anesthésie; cette variation est due à la voie d'introduction: par voie intra-veineuse, tous les temps sont raccourcis.

Dans les anesthésies où nous avons employé une dose toxique, nous voyons apparaître successivement une respiration diploïque, le rythme de Cheynes Stokes et des apnées se prolongeant 2 ou 3 minutes, déterminant une cyanose progressive intense.

La mort, si elle survient, se produit par arrêt respiratoire précédant de longtemps l'arrêt cardiaque.

Enfin, chez des chiens et des rats malades, nous avons déterminé, soit au cours de l'injection intra-veineuse, soit quelques minutes après l'injection intra-musculaire, des morts par arrêt respiratoire brusque suivi aussitôt d'arrêt cardiaque définitif.

b) *Modifications de l'amplitude.* — Elle augmente à la période pré-anesthésique, diminue dès que la narcose est installée. Elle diminuera inversement à l'accélération du rythme, au moment du réveil.

2° PARALLÉLISME ENTRE LE RALENTISSEMENT RESPIRATOIRE ET L'ACTION ANESTHÉSIQUE

Nous avons vu que, chez le chien et chez le rat, comme chez l'homme, la courbe du rythme respiratoire est intimement liée à la profondeur de la narcose.

Chez le chien comme en clinique, l'accélération de la respiration permet de prévoir la réinjection à pratiquer, avant qu'un mouvement, un gémissement ou le retour d'un réflexe n'en avertisse.

Chez le rat, le parallélisme étroit entre ces deux effets est d'une régularité et d'une constance telles, qu'il nous a permis l'étude des thérapeutiques synergiques et antagonistes par la mesure de ce rythme.

Ce parallélisme montre l'origine centrale des phénomènes respiratoires.

Nous verrons, à l'étude pharmacodynamique, quelles sont les actions qu'on peut exercer sur les modifications respiratoires et sur la narcose.

3° EXCITATIONS MODIFIANT LE RYTHME RESPIRATOIRE.

Etudiées dans leurs effets cardio-vasculaires, l'excitation du pneumogastrique, la recherche du réflexe oculo-cardiaque et du réflexe sino-carotidien montrent, du point de vue respiratoire, les réactions concomitantes qu'on rencontre toujours chez l'animal normal.

L'excitation du bout périphérique du pneumogastrique par l'hypotension qu'elle détermine, provoque l'accélération du rythme et l'augmentation de l'amplitude respiratoire. *L'excitation du bout central*, concurremment à l'hypertension, provoque une apnée durable et un ralentissement du rythme.

Le réflexe oculo-cardiaque provoque également une apnée parfois très prolongée, nécessitant la respiration artificielle, et est suivie d'un ralentissement du rythme respiratoire.

La compression des carotides, qui provoque l'hypertension et l'accélération du rythme respiratoire, voit celle-ci comme celle-là diminuer avec la répétition des injections au cours de l'anesthésie prolongée.

III. — ACTION SUR LE SYSTÈME NERVEUX

Nous envisagerons tout d'abord l'action de l'Evipan sur le système nerveux central, puis son action sur le système nerveux végétatif.

A. — Action sur le système nerveux central

I. — VARIATION DES EFFETS AVEC LES DOSES

On peut considérer deux sortes d'effets produits sur le système nerveux central correspondant à deux doses différentes :

1) Les *effets d'une dose subanesthésique, seulement somnifère.*

2) Les *effets de la dose anesthésique proprement dite.*

La rapidité d'action du produit injecté par voie intra-veineuse est telle, qu'elle ne permet pas d'observer certains de ces effets : qu'ils sont immédiatement submergés par la phase anesthésique suivante et n'ont pas le temps de se manifester.

On peut, cependant, dans bien des cas, les observer au réveil, et l'introduction par voie intra-musculaire les met en évidence.

1) *Dose somnifère.* — 2 ou 3 minutes après son injection intra-musculaire, l'animal titube, une parésie des pattes postérieures apparaît, puis s'installe progressivement un sommeil profond dont on ne peut réveiller l'animal, mais qui laisse persister la sensibilité et la possibilité d'y réagir.

Elle détermine la résolution musculaire en l'absence d'ex-

citation sensible ; elle ne provoque pas la disparition des réflexes cornéens.

Elle met en évidence, au début du sommeil ou à son déclin, une hypersensibilité et une hyperréflexivité. La première est traduite par une réaction violente à une excitation douloureuse qui, produite chez l'animal à l'état de veille, détermine une réaction moindre. La seconde est observée à la détermination d'un choc léger qui provoque une secousse brusque et exagérée, traduisant un certain degré de spasmodicité.

Ces deux effets ne sont pas toujours décelables ; ils doivent répondre à une marge étroite d'activité du produit et ils ne sont, en tous cas, mis en évidence que par des excitations provoquées.

Ce sommeil s'installe rapidement, se prolonge plus ou moins, puis régresse. Il est suivi d'un sommeil qualifié de sommeil secondaire, quand il suit une anesthésie et un réveil tardif. Ce sommeil secondaire est presque physiologique, c'est-à-dire qu'il ne comporte aucun degré d'anesthésie et qu'on peut en réveiller temporairement l'animal.

2) *Dose anesthésique.* — Elle détermine d'abord les effets provoqués par une dose somnifère, puis l'anesthésie, qui atteint rapidement son degré maximum.

On observe, au cours de l'anesthésie vraie, la résolution musculaire totale, l'abolition des réflexes cornéens, une abolition complète de la sensibilité.

Le retour à la normale s'établit un peu plus lentement après la dose anesthésique qu'après la dose somnifère ; la réapparition de la sensibilité est la première en date, puis celle des réflexes et de la tonicité musculaire se produit dans un ordre variable, suivant les animaux.

Une obnubilation relative persiste pendant toute la période de réveil, avec une parésie qui, au niveau des pattes postérieures, disparaît en dernier.

Le réveil s'effectue sans agitation s'il n'y a pas d'excitation douloureuse, parfois avec un tremblement plus ou moins marqué : nous l'avons observé sur le rat à l'établissement de la narcose, plus intense au niveau de la patte ayant

reçu l'injection intra-musculaire, sans doute provoqué par la douleur que détermine le produit.

II. — ORDRE D'ACTIVITÉ

L'action de l'Evipan sur les centres nerveux se manifeste dans l'ordre suivant :

1) *Action sur la motilité.* L'Evipan produit, en premier lieu, chez l'animal : rat, chat, chien, une parésie des pattes postérieures qui, inversement, persistera quelques instants après la cessation du sommeil.

Il détermine ensuite une résolution musculaire, atteignant, suivant les doses injectées :

a) Au moindre degré, le relâchement qu'on observe dans le sommeil physiologique et qu'une excitation sensible peut faire disparaître, pour reprendre avec la cessation de celle-ci.

b) Au maximum, la résolution musculaire totale d'un coma.

c) Tous les degrés intermédiaires, La parésie des pattes postérieures met en évidence l'action paralysante de l'anesthésique. Elle se trouverait confirmée par une paralysie vraie du train postérieur, persistant chez un rat après une anesthésie de 18 heures.

Cependant, une contradiction fréquente subsiste souvent en clinique : la contracture des muscles, au niveau du champ opératoire qu'on rencontre coïncidant avec une résolution musculaire par ailleurs complète au niveau des membres et des muscles masticateurs. Cette contracture semble devoir être soumise à un autre mécanisme de défense, non moteur, localement réflexe, et témoigne encore d'une dissociation sensitivo-motrice, puisque nous avons vu ces réflexes manquer au niveau du larynx.

2) *Action sur les centres du sommeil* ou, pour ne pas préjuger de ceux-ci : action somnifère.

L'Evipan détermine rapidement un sommeil qui a tous les caractères du sommeil physiologique, mais on ne peut en réveiller l'animal avant la destruction d'une partie, tout au moins, de la dose injectée.

Ce sommeil laisse presque intacte la perception de l'excita-

tion et, sans la supprimer, ne modifie que la possibilité d'y réagir.

Cette action somnifère s'intensifie et se prolonge avec la répétition des doses injectées.

3) *Action sur les réflexes.* Cette action est double :

Une dose faible provoque une hyperréflexivité qui s'observe, pendant une période brève au début du sommeil et se retrouve plus persistante à la phase de réveil.

Elle se manifeste, si on la provoque à ce moment, par un choc ou une excitation douloureuse. On ne la retrouve pas constante, ce qui tend à faire penser qu'elle doit être fugace chez certains sujets et peut même parfois faire défaut.

C'est elle qui déterminerait le tremblement, par refroidissement ou douleur, perçu à ce moment.

Une plus forte dose provoque, au contraire, l'abolition des réflexes cornéens, des réflexes à la douleur et au froid. Dans une anesthésie très profonde, on voit disparaître le réflexe à la lumière et les réflexes pharyngo-laryngés.

4) *Action sur les centres respiratoires.* — Une dose faible détermine, tout d'abord, une excitation des centres respiratoires, puis un ralentissement léger.

On retrouve cette accélération avant le sommeil, puis annonçant le réveil.

Dès que la dose augmente on voit, au contraire, s'installer progressivement avec la profondeur de l'anesthésie, un ralentissement du rythme respiratoire.

Ce ralentissement peut atteindre tous les degrés, allant jusqu'à l'apnée, parfois persistante pendant quelques minutes, sans entraîner d'autre incident.

Cette action sur les centres respiratoires est constante : on la retrouve à tous les degrés de la narcose, seulement variable dans sa modalité et son intensité.

5) *Action sur la sensibilité.* — L'action de l'Evipan sur la sensibilité se manifeste, elle aussi, dans deux sens opposés, suivant la dose efficace.

Les petites doses, les périodes de début d'anesthésie et de réveil témoignent d'une hypersensibilité qui coexiste avec l'hyperréflexivité et l'accélération respiratoire et cardiaque.

Les fortes doses, la période d'action maxima du produit

provoquent, dans la majorité des cas, l'anesthésie complète.

Dernière à se manifester, l'action anesthésique de l'Evipan est aussi celle qui régresse le plus rapidement.

Toutefois, chez certains animaux, comme chez certains malades, on n'atteint jamais cet effet, et sa recherche, si on la poursuit, détermine des accidents respiratoires.

Ceci vient contredire notre affirmation, plus haut exposée, du parallélisme entre l'action sur le rythme respiratoire et la profondeur de l'anesthésie. Nous n'avions alors envisagé que les sujets considérés normaux, chez lesquels ce parallélisme reste vrai, alors qu'il devient faux chez les sujets appelés « résistants ».

Ils ne sont, en effet, résistants qu'à une seule action de l'Evipan, à savoir l'abolition de la sensibilité et ils demeurent, par ailleurs, normalement soumis à ses autres actions.

Ceci tendrait à prouver que ce barbiturique n'est pas, à proprement parler, un anesthésique, mais un narcotique puissant, et tendrait, d'autre part, à mettre en garde contre une augmentation progressive de la dose pour vaincre une sensibilité persistante au cours d'une anesthésie chirurgicale. Il arrivera, en effet, fatalement un moment où une dose, non encore anesthésique, provoquera sur les autres appareils ci-dessus envisagés, une action dangereuse pour leur intégrité fonctionnelle.

6) *Action psychique.* — Il paraîtra curieux d'envisager cette question à ce chapitre. Qu'on nous permette, pour compléter cette étude de l'action sur le système nerveux, de faire intervenir ici nos observations cliniques.

L'obnubilation, l'amnésie et l'euphorie sont constantes, quelle que soit la dose administrée.

III. — COMPARAISON AVEC L'ACTION SUR LES CENTRES NERVEUX D'UNE ANESTHÉSIE A L'ÉTHÉR PAR INHALATION CHEZ LE RAT.

Faisant dormir côte à côte un rat anesthésié à l'éther et un rat anesthésié à l'Evipan, nous constatons les différences suivantes :

1) L'abolition de la sensibilité plus rapide, plus complète et plus durable dans l'anesthésie à l'éther.

2) La coexistence d'une anesthésie encore totale et d'une reprise de la tonicité musculaire au début du réveil dans l'anesthésie à l'éther, et inversement la réapparition de la sensibilité, bien avant la tonicité musculaire, dans l'anesthésie à l'Evipan.

3) Une anesthésie à l'éther peut être totale sans qu'il y ait atteinte des centres respiratoires manifestée par un ralentissement du rythme. Inversement, toute atteinte du degré d'anesthésie complète, par l'Evipan, est accompagnée d'un ralentissement respiratoire de 50 % en moyenne.

4) Au cours de l'anesthésie à l'éther, l'accident respiratoire est brutal, survenant sans ralentissement préalable marqué : inversement, au cours de l'anesthésie à l'Evipan, l'arrêt respiratoire ne survient qu'après un ralentissement progressif du rythme.

Ainsi, l'Evipan se manifeste un narcotique puissant, mais un anesthésique moindre que l'éther. A degré d'anesthésie égale, l'atteinte des centres respiratoires est constante avec l'Evipan, et peu marquée avec l'éther. Mais l'accident brutal et imprévu avec celui-ci, est annoncé, au cours de l'anesthésie à l'Evipan, par un ralentissement progressif.

B. — Action sur le système nerveux végétatif

Une étude détaillée des faits cliniques observés au cours du barbiturisme aigu, par CHAVANY, lui permet de considérer celui-ci comme une « toxicose neuro-végétative ». Il n'y a pas de raison que l'Evipan fasse exception à ce mode d'action.

Nous ne répéterons pas ici les effets produits sur les réflexes cardio-vasculaires, enregistrés par NOWACK, TOURNADE et JOLTRAIN et nous-mêmes, étudiés plus haut. Nous soulignons seulement que l'amoindrissement de ces réflexes vasomoteurs au cours de la narcose et avec l'augmentation des doses administrées, témoigne de l'action de l'anesthésique sur le système nerveux végétatif.

De plus, nous signalerons le silence viscéral total, parfois

même impressionnant, qui peut coexister avec une contraction plus ou moins marquée des muscles de la paroi.

N'ayant pu poursuivre suffisamment nos expériences pour apporter ici des résultats plus précis, établissant le sens de l'action provoquée par ce barbiturique, nous n'en rapportons que quelques-uns ayant trait à l'action du réflexe oculocardiaque, sur la narcose.

MODIFICATION APPORTÉE A L'ANESTHÉSIE
PAR LE RÉFLEXE OCULO-CARDIAQUE

Ayant cru rencontrer chez quelques malades une intervention d'origine vagale à l'accroissement soudain de l'anesthésie, nous avons, en dehors de toute action pharmacodynamique, essayé de la provoquer par une excitation mécanique.

A cet effet, nous avons essayé de faire, chez un chien manifestant des signes de réveil (chien 13), un réflexe oculocardiaque. Nous avons eu la surprise de voir le chien se débattre sous la douleur provoquée par la pression des globes oculaires et retomber, dès que celle-ci eût cessé, dans un sommeil profond, avec disparition des réflexes cornéens et résolution musculaire complète. Cette anesthésie se prolongeant 15 minutes.

Répétant cette excitation, nous avons vu cette même action se produire à nouveau.

Nous avons essayé de retrouver cet effet en le recherchant systématiquement sur 2 chiens.

Chien 11 : 6 k., 400, femelle

1^{re} ANESTHÉSIE (test).

Evipan total : injecté en 1 fois, 30 mmgr. par kg.

Anesthésie : profonde avec abolition des réflexes.

Rythme respiratoire : minimum, 20.

Durée de l'anesthésie : 29 minutes.

Durée du sommeil total : 1 h. 20.

2^e ANESTHÉSIE (48 heures après).

Au cours de laquelle on pratique une série de réflexes oculocardiaques. La 1^{re} a lieu 5 minutes après la fin de l'injection. La 2^e, 10 minutes plus tard, il provoque une apnée persistante qui

nécessite la respiration artificielle. La respiration rétablie on répète à nouveau chaque 10 minutes le réflexe oculo-cardiaque.

Evipan total : injecté en 1 fois : 30 mmgr. par kg.

Anesthésie : totale avec abolition des réflexes pendant 1 h. 1/2.

Rythme respiratoire : minimum, 4.

Durée de l'anesthésie : 2 h. 10 = 4 fois la durée de la 1^{re}.

Durée du sommeil total : 3 h. 45.

Effets observés : prolongation de l'anesthésie et du sommeil de 1/4 fois leur durée au cours de la 1^{re} expérience.

3^e ANESTHÉSIE (3 jours après).

Pratiquée dans les mêmes conditions que la 1^{re}, sans réflexes oculo-cardiaques.

Evipan total : injecté en 1 fois 30, mmgr. par kg.

Anesthésie : profonde avec abolition des réflexes cornéens.

Rythme respiratoire : minimum, 11.

Durée de l'anesthésie : 40 minutes = soit sensiblement égale à la 1^{re}.

Durée du sommeil total : 1 h. 20 = durée du sommeil égal à celle de la 1^{re} anesthésie.

4^e ANESTHÉSIE (48 heures après).

Au cours de laquelle on répète les réflexes oculo-cardiaques pratiqués au cours de la 2^e anesthésie.

Evipan total : injecté en une seule fois, 30 mmgr. par kg.

Anesthésie : profonde, avec très courte disparition (6 minutes) des réflexes cornéens.

Rythme respiratoire : minimum 10, sans apnées.

Durée de l'anesthésie : 28 minutes = même durée que la 1^{re} et 1/4 fois moins prolongée que la 2^e.

Durée du sommeil total : 1 h. 30 = sensiblement égal à la durée du sommeil au cours de la 1^{re} et de la 3^e anesthésie, environ 3 fois moins prolongé qu'au cours de la 2^e.

Effets observés : On n'observe plus au cours de cette expérience les effets observés dans la 2^e, pratiquée dans les mêmes conditions.

Chien 12 : 13 kg. 800, mâle

1^{re} ANESTHÉSIE (test).

Evipan total injecté en 1 seule fois : 35 mmgr. par kg.

Anesthésie : profonde avec abolition des réflexes cornéens.

Rythme respiratoire : minimum 10, avec apnée nécessitant la respiration artificielle.

Durée de l'anesthésie : 15 minutes.

Durée du sommeil : 1 heure.

2^e ANESTHÉSIE (48 heures après).

Au cours de laquelle on pratique une série de réflexes oculo-cardiaques, chaque 10 minutes.

Evipan total : injecté en une seule fois : 85 mmgr. par kg.

Anesthésie : complète, avec abolition des réflexes cornéens pendant 20 minutes.

Rythme respiratoire : minimum, 6.

Durée de l'anesthésie : 58 minutes = 4 fois la durée de la 1^{re} anesthésie.

Durée du sommeil : 1 h. 25.

Effets observés : prolongation de l'anesthésie de 4 fois la durée de la première, sommeil seulement prolongé de moitié de sa durée à la 1^{re} expérience.

3^e ANESTHÉSIE (3 jours après).

Pratiquée dans les mêmes conditions que la 1^{re}, sans qu'on pratique de réflexes oculo-cardiaques.

Evipan total injecté en une seule fois : 35 mmgr. par kg.

Anesthésie : profonde sans abolition des réflexes cornéens.

Rythme respiratoire : minimum, 16.

Durée de l'anesthésie : 15 minutes = égale à la 1^{re} et 4 fois moins prolongée que la 2^e.

Pas de sommeil post-anesthésique.

4^e ANESTHÉSIE (48 heures après).

Au cours de laquelle on répète des réflexes oculo-cardiaques pratiqués au cours de la 2^e expérience.

Evipan total : injecté en 1 seule fois : 35 mmgr. par kg.

Anesthésie : profonde avec abolition des réflexes cornéens pendant 5 minutes.

Rythme respiratoire : minimum, 14.

Durée de l'anesthésie : 20 minutes : sensiblement la même que celle observée au cours de la 1^{re} et la 3^e expériences, 4 fois moins durable que celle de la 2^e anesthésie.

Durée du sommeil total : 1 heure = même durée qu'au cours de la 1^{re} expérience.

Effets observés : On n'obtient plus au cours de cette expérience les effets observés au cours de la 2^e, cependant pratiquée dans les mêmes conditions.

Résultats

Chez ces 2 chiens, endormis 4 fois avec des doses rigoureusement semblables et pratiquant une fois sur deux des ré-

flexes oculo-cardiaques, on constate à la première anesthésie, comportant ces excitations, qu'elle dure 4 fois le temps de l'anesthésie première.

Ce résultat, si régulier, nous ayant, malgré que nous l'ayons déjà observé, surpris, nous avons voulu vérifier s'il n'intervenait pas une accumulation du produit. Répétée 3 jours plus tard, cette troisième anesthésie sans réflexes oculo-cardiaques, se passe dans le même délai que la première.

Forts de cette preuve, voulant répéter cette prolongation déterminée par la pression des globes oculaires, nous n'obtenons, ni chez un chien ni chez l'autre, prolongation de la narcose.

La pénurie d'animaux ne nous a pas permis de recommencer ces expériences. Et nous restons, une fois de plus, devant un problème sans solution.

D'ailleurs, la question demanderait à être vérifiée d'un autre point de vue pour interpréter le résultat obtenu, s'il se répétait. Qu'excite-t-on exactement chez le chien quand on provoque un réflexe oculo-cardiaque ? Des filets sympathiques sont, chez cet animal, mêlés aux fibres du vague ; on devrait donc, en tout cas, conclure à un déséquilibre végétatif sans pouvoir dire s'il est à prédominance vagale.

EXAMENS DE LABORATOIRE

Le sang et les urines après l'anesthésie à l'Evipan, chez l'animal

Les résultats souvent négatifs en clinique humaine nous ont incité à répéter nos examens dans de meilleures conditions chez l'animal. Les résultats furent concordants.

I. — Examen du sang

1° *L'examen du temps de coagulation*

Chez le chien nous a donné les mêmes résultats que chez l'homme.

Recherché au cours d'une anesthésie ayant été prolongée, par réinjections successives, pendant 5 heures et ayant duré au total plus de 12 heures (Evipan total injecté 16 cc. = 1 gr. 60), nous avons vu le temps de coagulation se raccourcir pour devenir extrêmement rapide à la dernière vérification.

Avant l'anesthésie : 10'.

2 heures après la 1^{re} injection : 5'.

A la 8^e heure : instantanée hors des veines.

2° *Hémolyse*

Nous ne l'avons pas observée davantage chez l'animal que chez l'homme.

Aucune trace dans le sérum.

3° *Réserve alcaline*

DALLEMAGNE, dans une étude très complète des variations de la réserve alcaline et du pH sanguin, chez le chien, constate des modifications variant pendant et après l'anesthésie. L'abaissement de la réserve alcaline et du pH sont dus, dit-

il, à un ralentissement circulatoire important. Par ailleurs, il observe une tachycardie déterminée par l'anesthésique. Il n'explique pas cette contradiction.

Nous avons recherché la réserve alcaline chez un chien ayant reçu 1 gr. 60 d'Evipan en 5 heures (chien 13). Le premier examen sur du sang prélevé avant l'anesthésie montre une réserve alcaline à 44,7. Le deuxième examen, pratiqué à la 8^e heure, la voit abaissée à 35,3.

Ordres électrocardiogrammes, faits avant l'anesthésie et pendant celle-ci, montrent les rythmes suivants : avant : 120 ; — à la 10^e minute : 180 ; — à la première heure : 171 ; — à la 2^e heure : 150 ; — à la 4^e heure : 156 ; — à la 5^e heure : 150 ; — à la 7^e heure : 156.

Il n'y a donc pas de ralentissement cardiaque. Une tachycardie, plus marquée au début, se maintient légère pendant toute la durée de l'anesthésie. Peut-il coexister une accélération cardiaque et un ralentissement circulatoire, expliquant les résultats biologiques obtenus par DALLEMAGNE ?

Notre expérimentation sur la grenouille semble l'indiquer.

4^o *Urée sanguine*

Le dosage d'urée ne montre pas plus chez le chien que chez l'homme, de variations avec la narcose.

Chez le chien 13, ces dosages pratiqués avant l'anesthésie et à la 8^e heure, donnent les chiffres respectifs de 0,28 et 0,27.

II. — Examen des urines

1^o *L'albumine*, le sucre et les corps acétoniques n'ont pas, plus qu'en clinique, apparu chez le chien.

2^o *Elimination de l'Evipan.*

Nous avons recherché également l'Evipan dans les urines de quelques chiens.

Nous avons prélevé par sondages les urines à la fin de l'anesthésie, ayant préalablement évacué le contenu de la vessie au début de l'anesthésie. Le chien 13 a reçu 1 gr. 60 d'Evipan ; ses urines prélevées à la 8^e heure n'en con-

tiennent pas trace. Cependant, un produit cristallise qui n'est pas de l'Evipan.

Nous avons répété ces examens sur 2 chiens ayant reçu en 8 jours 4 anesthésies à l'Evipan, de 500 mmgr. pour l'un et 218 mmgr. pour l'autre, chaque fois.

L'urine prélevée par sondage le 8^e jour, à l'issue de la dernière anesthésie, ne donne pas trace de produit barbiturique.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE EXPÉRIMENTALE

Introduit dans l'organisme par la voie intra-veineuse l'Evipan n'a-t-il qu'une action fonctionnelle, comme s'accordent à le dire tous les auteurs, ou cause-t-il des lésions organiques indiscutables, lésions qu'une dose anesthésique pourrait dans certains cas produire ?

Ce problème nous a semblé capital.

En effet : ou les accidents ne sont dus qu'à une sidération passagère des centres respiratoires. Dans ce cas, une thérapeutique active permettra de faire franchir à l'organisme le très court délai de destruction propre à cet anesthésique, et celui-ci se montrera des plus inoffensifs ; ou bien des lésions cellulaires se produisent, constantes, soit qu'on dépasse la dose anesthésique proprement dite, soit qu'on soumette l'organisme plus longtemps à son action. De quel ordre, si elles apparaissent, sont ces lésions ? Sont-elles transitoires et capables de régresser, ou sont-elles définitives et mortelles ?

La littérature ne nous apporte, sur ce sujet, que des renseignements vagues et imprécis : WEESE, ayant fait l'examen histologique d'organes prélevés sur des animaux préalablement anesthésiés à l'Evipan, conclut à l'absence de lésions hépatiques et rénales. L'anatomie pathologique humaine est encore plus pauvre. Dans tous les cas mortels rapportés jusqu'ici et qui ont fait une réputation suspecte, en France, à cette anesthésie, on ne relève jamais d'examen anatomopathologique et peu d'autopsies. Cependant, les uns et les autres auraient pu appuyer utilement la conclusion des auteurs, sur l'origine évipanique de l'accident (1).

(1) Le rapport de M. Jentzer aux Congrès de Schaffouse et de Bruxelles nous parvient trop tard pour que nous ayons pu en faire état. Il aurait fait tomber cette critique puisqu'il rapporte les examens anatomopathologiques pratiqués chez ses malades décédés dans les 8 jours qui suivent l'opération, après anesthésie à l'Ether et à l'Evipan, respectivement pour chacune d'elles pendant une période de 18 mois. La responsabilité de l'Evipan dans ces exitus ne se montre pas plus fréquente que celle de l'Ether.

Seul, le cas mortel publié par HOLTERMANN et figurant au n° 18 du tableau II de la statistique de MÉNÉGAUX et SÈCHE-HAYE fournit les indications suivantes : à l'autopsie, on trouve une « hépatite aiguë », expression utilisée en Allemagne pour désigner une « tuméfaction trouble » du foie, avec dégénérescence graisseuse, absence de glycogène, etc. N'est-il pas possible que l'Evipan ait eu sa part dans cette altération ? Est-il capable de la créer ou faut-il en rendre responsable une affection antérieure ?

Les auteurs qui ont étudié les lésions anatomo-pathologiques humaines ou expérimentales des intoxications par les barbituriques, signalent des altérations constantes, causées par ces produits.

WILLOQUET, résumant les travaux des Allemands HADEMANN, WEIMANN, JACOBY, SCHUBIGER et surtout ELSE PETRI, sur les lésions du système nerveux, de VON TROPP, LUBARSCH, MUNCK, sur celles du rein, ceux de LÉTULLE, TRÉMOLIÈRES et TARDIEU, en France, sur les lésions hépatiques, de DUVOIR, DERVIEUX, PIÉDELIEVRE, sur celles du poumon, les étudie lui-même expérimentalement sur l'animal. Il constate avec eux des altérations parenchymateuses réalisant, quel que soit l'organe en cause, un type général constant. Ce sont :

1) *L'hyperhémie*, congestion capillaire et veinulaire diffuse, lésion dominante, dit-il, absolument généralisée du barbiturisme, qui accompagne les lésions les plus récentes, les plus discrètes, comme les altérations tardives : congestion allant du simple engorgement aux lésions exsudatives et oedémateuses, aux ruptures vasculaires.

2) *La surcharge graisseuse*, atteignant sa plus grande amplitude au niveau du foie, retrouvée dans tous les viscères, infiltrant les endothéliums du cœur et des centres nerveux.

3) *Les foyers infectieux*, d'apparition tardive au niveau du foie et des voies digestives, plus précoces au niveau du poumon, se surajoutant au processus congestif et oedémateux.

Aussi, WILLOQUET conclut-il ainsi :

« Le professeur IDE ayant avancé que ces poisons ne touchent aucun mécanisme essentiel de nos cellules, et si chacun isolément arrive à tuer, c'est par accident. Cet accident est surtout de l'asphyxie... Ils tuent vraiment par accident fortuit. » « Evidem-

ment, nos constatations contredisent formellement ces hypothèses », ajoute WILLOQUET : « Ce foie, à l'hépatite insulaire et à la surcharge graisseuse, ce rein siège d'une tubulo-néphrite aiguë, ces poumons aux foyers congestifs et broncho-pneumoniques, ce myocarde en apparence peu touché, mais siège de troubles de conduction considérables, ce système nerveux, enfin, aux multiples foyers de désintégration et d'hémorragie ; non vraiment, tout cela n'indique pas l'accident fortuit : les barbituriques tuent en faisant dégénérer tous les protoplasmes et s'il fallait chercher une comparaison dans la toxicologie, c'est à l'action du phosphore ou de l'arsenic que nous rapprocherions ces méfaits des uréides. »

L'Evipan agit-il comme les précédents dérivés de la malonylurée, à actions plus prolongées, et devons-nous retrouver les lésions décrites ci-dessus, communes à tous les barbituriques, ou bien la rapidité de sa désintégration, prouvée, semble-t-il, par la brièveté de l'anesthésie et du sommeil qu'il provoque, et par son absence ou son infime présence dans les urines (3 %, maximum de la dose injectée) abrite-t-elle l'organisme de toute atteinte cellulaire définitive ? S'il y a des lésions spécifiques, à partir de quelle dose les retrouve-t-on ? Proches ou éloignées de la dose toxique, et quels éléments peuvent rétrécir ou élargir cette marge ?

C'est cette question que nous avons voulu éclaircir. Nous avons d'abord essayé, par des intoxications profondes, soit massives, soit répétées, de les provoquer, afin qu'elles puissent servir de base à des recherches plus poussées par la suite.

TECHNIQUE D'EXPÉRIMENTATION

Nous avons utilisé, à cet effet, la grenouille et le rat.

I. — Chez la grenouille.

A. — INTOXICATION A L'EVIPAN

Nous avons réalisé chez la grenouille des intoxications lentes par des anesthésies profondes et répétées à l'Evipan, injecté dans le sac lymphatique.

Toutes ces anesthésies étaient profondes, donnant une abolition complète de la sensibilité et des réflexes.

La durée de la narcose a été essentiellement variable, de 2 heures à 24 heures, suivant les sujets et les doses.

Sauf pour la première expérience, les grenouilles ont été maintenues, pendant la durée de leur sommeil, à une température entre 0° et 10°, leur métabolisme variant avec la température ambiante et étant maximum aux environs de 5°.

Toutes ces grenouilles sont mortes au cours de la dernière anesthésie.

La variabilité des doses qui ont entraîné la mort montre la différence considérable de sensibilité d'un sujet à un autre.

Puis nous avons prélevé le foie et le rein, organes habituellement lésés dans toutes les intoxications par les anesthésiques volatils. Nous avons également prélevé le testicule, organe rapidement et particulièrement sensible à toutes les intoxications ou infections.

B. — INTOXICATION PAR LA SOUDE

Afin d'éliminer les possibilités de lésions par la soude de la solution d'Evipan, celle-ci ayant un pH élevé à 7,4, à la dilution employée pour ces expériences, nous avons injecté à

quelques grenouilles des solutions au même pH et à des pH supérieurs.

Toutes les autres conditions d'expérimentation étant demeurrées les mêmes.

Ces grenouilles sont mortes à la dernière injection.

C. — INJECTIONS D'EAU DISTILLÉE

De plus, les intoxications lentes, répétées jusqu'à 15 fois, ayant entraîné l'utilisation de grosses quantités d'eau distillée par rapport à la masse sanguine de la grenouille, nous avons voulu éliminer les lésions rattachables à cette cause, et avons injecté, à 3 grenouilles, de l'eau distillée.

L'une est morte après la 7^e injection, les autres ont été sacrifiées.

II. — Chez le rat.

A. — INTOXICATION A L'EVIPAN

Nous avons utilisé, pour provoquer des lésions, plusieurs procédés :

1) *Intoxications lentes, par anesthésies répétées.* — Sur un premier groupe d'animaux, des anesthésies répétées à doses normales, ont permis d'obtenir des intoxications lentes.

Les anesthésies provoquées ont duré de 20 minutes à 3 heures.

Les uns ont été sacrifiés au cours de la dernière anesthésie, les autres, ayant reçu les mêmes doses, n'ont été tués que 3 semaines plus tard ; un troisième est mort au cours d'une anesthésie à dose un peu plus élevée.

2) *Surdosage.* — Le deuxième groupe a subi des surdosages, avec mort plus ou moins rapide, au cours d'une seule anesthésie par injection unique ou répétée.

3) *Anesthésies à doses normales.* — Un troisième groupe comprend des rats ayant reçu des anesthésies à doses normales :

a) Les uns sont morts accidentellement au cours de cette anesthésie,

b) Les autres se sont réveillés et ont été sacrifiés 1/2 heure ou une heure après, par section de la carotide.

4) *Anesthésies prolongées.* — Enfin, un quatrième groupe de rats reçoit des anesthésies prolongées de 4 à 48 heures :

a) Les uns sont tués par surdosage à la dernière injection.

b) Les autres gardés en observation sont : ou morts spontanément après le réveil,

c) ou sacrifiés par décapitation 15 jours plus tard.

Toutes ces anesthésies ont été faites par injection intramusculaire dans la cuisse, à la dilution de 10 à 20 mmgr. par centimètre cube.

Quelques-unes ont été pratiquées intrapéritonéales.

Nous considérons l'anesthésie profonde quand l'animal ne présente plus de réaction au pincement des doigts par une pince de Péan, test de sensibilité que nous avons jugé le plus constant, généralement accompagné d'abolition des réflexes

Les organes ont été prélevés aussitôt après la mort.

Ont été examinés : le système nerveux central, les poumons, le foie, le rein, le cœur, la rate, les surrénales, les testicules.

B. — ANESTHÉSIES PAR L'ÉTHER

Devant la constance des lésions cellulaires nerveuses rencontrées au cours des anesthésies mortelles par l'Évipan, et afin de pouvoir établir un terme de comparaison avec un anesthésique connu et employé partout, nous avons endormi ou tué, par surdosage anesthésique, quelques rats avec de l'éther :

a) *Sacrifiés après réveil* : Sur les uns, nous avons pratiqué des anesthésies brèves et longues, puis laissé l'animal se réveiller et l'avons ensuite sacrifié par décapitation,

b) *Morts par surdosage* : Sur les autres, après une anesthésie de durée variable, nous avons déterminé un surdosage mortel.

Technique anatomo-pathologique

Les organes de rats ont été prélevés, sauf ceux du rat XXVI, aussitôt après la mort.

Ceux de grenouille ne l'ont parfois été que quelques heures après.

Pour le système nerveux : moelle cervicale, bulbe, cervelet et cerveau, après fixation à l'alcool, on a utilisé la méthode de NISSL (1).

Puis tous les organes : foie, rein, poumon, rate, cœur, intestin, surrénale, testicule, ont été fixés au Bouin et au formol.

De plus, le foie et le rein ont été, dans certains cas, fixés au Zenker et au Champy (2).

(1) Ces examens ont été faits par M. Ivan BÉRTRAND, au Laboratoire de la Clinique Neurologique de La Salpêtrière.

(2) Les grenouilles et les rats I à IX ont été préparés et examinés au laboratoire d'Histologie de M. le Professeur CHAMPY. Les suivants l'ont été par le Dr J. DELARUE, au Laboratoire d'Anatomie pathologique de la Faculté de Médecine.

COMPTES-RENDUS ANATOMO-PATHOLOGIQUES

GRENOUILLES

A. — Intoxication par l'Evipan

GRENOUILLE 1.

- Mâle : 25 gr.
- A reçu 14 anesthésies à l'Evipan.
- Aux doses de 1 mmgr. à 2 mmgr. 5 par 10 gr. de poids.
- Evipan total reçu : 71 mmgr. 25.
- Morte au cours de la 14^e anesthésie, après la 5^e heure d'anesthésie.

— Organes prélevés 5 heures maximum après la mort.

Compte rendu anatomo-pathologique :

Foie : Dans les cellules hépatiques, le protoplasme présente de grosses granulations paranucléaires surtout. Celles situées au contact des vaisseaux ont une tendance à se vacuoliser. Autour des travées vasculaires, de grosses cellules sont gonflées avec vacuoles et noyaux en rosette ; il est difficile de dire si ce sont des cellules endothéliales ou hépatiques. Gonflement des cellules de Kupfer (hémolyse) et résorption des noyaux des globules rouges.

Congestion intense avec réaction endothéliale des cellules.

Rein : Peu de lésions, aspect granuleux du protoplasme. Disparition des noyaux des cellules des tubes contournés, en voie de chromatolyse.

Testicule : peu de lésions caractéristiques. Arrêt de la spermatogénèse (fait banal) et peut être tendance au gonflement du noyau des cellules à spermatogonie.

GRENOUILLE 3.

- Mâle : 23 gr.
- A reçu 1 anesthésie.
- A la dose de 2 mmgr. par 10 gr. de poids.
- Evipan total reçu : 4 mmgr. 6.
- Tuée 20 minutes après l'injection.

— Organes prélevés immédiatement.

Compte rendu anatomo-pathologique :

Foie : Pas de lésion vasculaire, mais tendance à la surcharge graisseuse du côté des vaisseaux.

Chondriomes filamenteux.

Etat clair généralisé des cellules hépatiques.

Pas de congestion.

GRENOUILLE 4.

— Mâle, 20 gr.

— A reçu 13 anesthésies.

— Aux doses de 1 mmgr. à 1 mmgr. 75 pour 10-gr. de poids.

— Evipan total reçu : 35 mmgr. 90.

— Morte au cours de la 13^e. anesthésie, à la 30^e minute.

— Organes prélevés immédiatement après la mort.

Compte rendu anatomo-pathologique :

Foie : Dégénérescence granuleuse mucoïde générale très marquée des cellules hépatiques, avec vacuolisation de la partie basale et envahissement de ces vacuoles par une substance se colorant en vert. Certaines cellules sont gonflées et devenues claires, alors que d'autres sont ratatinées donnant un aspect marbré. Grains sidérophiles et masses paranucléaires, se colorant en vert (PRENANT), visibles surtout dans les petites cellules. Quelques noyaux de certaines cellules hépatiques semblent atteints de picnose.

Lésions vasculaires peut-être un peu moins marquées ici que chez grenouilles : 6, 1, 5 et 8.

Rein : Manque.

Testicule : Normal.

GRENOUILLE 5.

— Mâle : 20 gr.

— A reçu 8 anesthésies.

— Aux doses de 1 mmgr. à 1 mmgr. 75 par 10 gr. de poids.

— Evipan total reçu : 19 mmgr.

— Présente un œdème généralisé considérable ; on ne l'anesthésie plus, afin d'observer l'évolution naturelle de cet œdème.

— Morte 4 jours après la dernière anesthésie.

— Organes prélevés environ 5 heures après la mort.

Compte rendu anatomo-pathologique :

Foie : Dégénérescence granuleuse des cellules hépatiques, beaucoup plus accentuée. Gonflement des grains qui entourent les canaux biliaires (peut-être lésion cadavérique). Beaucoup de cellules

hépatiques sont binuclées, fait rare chez la grenouille. Mêmes lésions des cellules vasculaires, phénomène de stase.

Dégénérescence disséminée de quelques cellules des tubes contournés avec chromatolyse du noyau.

Rein : Dans les segments à bordure en brosse, on voit des vacuoles paranucléaires.

Hémorragies sous-capsulaires.

GRENOUILLE 6.

— Mâle 20 gr.

— A reçu 7 anesthésies.

— Aux doses de 0 mmgr. 75 à 1 mmgr. 50.

— Evipan total reçu : 15 mmgr. 40.

— Tuée par piqûre bulbaire, cet animal étant malade, diarrhéique.

— Organes prélevés immédiatement après la mort.

Compte rendu anatomo-pathologique :

Foie : Légère hépatite interstitielle, certaines cellules sont plus grossièrement granuleuses. Noyaux de certaines d'entre elles légèrement lésés.

Chondriome granuleux encore, mitochondries filamenteuses, mais dont le nombre de grains semble augmenté.

Dans quelques cellules hépatiques, on trouve de grosses granulations paranucléaires.

Lésion de résorption au niveau des endothélium des vaisseaux. Apparition, dans ces cellules, de grosses granulations (colorées en vert Prenant) avec gonflement des cellules. Lésions interstitielles dans les travées lymphoïdes, dépôts de leucocytes anormalement intenses. Altérations épithéliales, disparition de quelques noyaux, hyperplasie d'autres éléments avec plusieurs noyaux.

Au Champy, pas de dégénérescence graisseuse.

Rein : État vacuolaire des cellules, quelques phénomènes d'autolyse et d'homogénéisation des cellules des tubes contournés.

Dans les segments à bordure en brosse, nombreuses vacuoles basales, souvent dégénérescence du noyau. Vacuolisation des cellules dans la région de Golgi, colorées en rouge, peut-être noyaux dégénérés avec figures de mitoses ou de bourgeonnement. Picnose, chromatolyse. Cellules binuclées.

Les glomérules ne montrent que de la congestion.

Testicule : Normal, arrêt de la spermatogénèse. Spermatocytes nombreux en dégénérescence avancée.

GRENOUILLE 8.

- Mâle : 30 gr.
- A reçu 3 anesthésies.
- Aux doses de 2 mmgr. pour 10 gr. de poids.
- Evipan total reçu : 18 mgr.
- Morte 36 heures après dernière injection sans s'être réveillée.
- Organes prélevés environ 5 heures après la mort.

Compte rendu anatomo-pathologique :

Foie : Congestion intense.

Réaction vasculaire très nette (phénomène toxique rapide) ayant débuté nettement par le gonflement des cellules endothéliales, avec apparition de leucocytes dans les cellules endothéliales.

Mais traces de coccidiose hépatique localisée dans les îlots de cellules pigmentaires.

Rein : Pas de lésions.

Testicule : Normal.

GRENOUILLE 9.

- Femelle (œufs) : 32 gr.
- A reçu 2 anesthésies.
- Aux doses de 1 mmgr. 5 par 10 gr. de poids.
- Evipan total : 9 mmgr.
- Morte 39 heures après la 2^e injection sans s'être réveillée.
- Organes prélevés environ 3 heures après la mort.

Compte rendu anatomo-pathologique :

Foie : Très altéré. Adénome. Mais, dans une partie normale, présente la vacuolisation déjà rencontrée.

Rein : Vacuolisation et picnose.

Lésions dégénératives de l'épithélium.

Petits foyers hémorragiques, interstitiels et intra-tubulaires.

GRENOUILLE 10.

- Mâle : 22 gr.
- A reçu 6 anesthésies.
- Aux doses de 1 mmgr. 5 pour 10 gr. de poids.
- Evipan total reçu : 6 mmgr.
- Morte environ 28 heures après dernière injection.
- Organes prélevés 2 heures après la mort.

Compte rendu anatomo-pathologique :

Foie : Peu importante vacuolisation des cellules hépatiques.

Stase importante, dépôts de pigments ocres phagocytés par les cellules de Kupfer.

Rein : Très lésé, avec congestion très marquée péri-vasculaire. Quelques suffusions hémorragiques, sous-capsulaires et interstitielles.

B. — Intoxication par la soude

GRENOUILLE 13.

- Mâle : 18 gr.
- A reçu 1 injection de solution de soude : 1 cc.
- Au pH 8, supérieur à celui de la solution d'Evipan :
- Crises épileptiformes. Contractures en extension des pattes de derrière. Secousse dans les pattes de devant.
- Morte 1 heure après la 1^{re} injection.
- Organes prélevés immédiatement.
- Compte rendu anatomo-pathologique* :
- Foie* : Lésions vasculaires.
- Rein* : Lésions vasculaires.
- Testicule* : Altérations autour du tissu interstitiel.

GRENOUILLE 15.

- Mâle : 22 gr.
- A reçu 3 injections de soude, chacune de 1 cc. 1/2. L'une au pH de la solution d'Evipan : 7,4, les autres à un pH supérieur : 7, 8.
- Quantité totale injectée : 4 cc. 1/2.
- Morte 22 heures après la dernière injection.
- Organes prélevés 3 heures environ après la mort.
- Compte rendu anatomo-pathologique* :
- Foie* : Grosses lésions hépatiques au niveau des vaisseaux. Vacuolisation énorme des cellules hépatiques, gonflement de tout l'endothélium vasculaire, chargé de débris d'érythrocytes.
- Rein* : Lésions légères des cellules rénales. Altérations épithéliales des tubes contournés. Par contre, importantes lésions vasculaires congestives.

GRENOUILLE 16.

- Mâle : 22 gr.
- A reçu 4 injections de soude en solution au pH de la solution d'Evipan = 7,4. Chaque injection de 1 cc. 1/2.
- Quantité totale injectée : 6 cc.
- Morte après 4^e injection (environ 20 heures après).

— Organes prélevés environ 3 heures après la mort.

Compte rendu anatomo-pathologique :

Foie : Altérations indiscutables, de 2 ordres, tout d'abord cellulaires, consistant :

1) en clarification des cellules (dont une cause fonctionnelle peut être responsable), sous forme d'îlots parcellaires, sans topographie précises ;

2) En atrophies cellulaires. Et en lésions plus importantes encore, traduisant un trouble profond du métabolisme cellulaire : disparition du noyau, vacuolisation du protoplasme ; les vacuoles ainsi formées ont l'aspect de vacuoles adipeuses et semblent bien le témoin d'une dégénérescence graisseuse à laquelle il est impossible, sur cette coupe, d'assigner une topographie précise.

En deuxième lieu, ce sont des lésions vasculaires. Outre la présence de phénomènes congestifs diffus, avec dilatation très importante parfois des sinusoides, surtout au voisinage des veines sus-hépatiques, s'observe en certains points une tuméfaction de l'endothélium des capillaires intertrabéculaires.

Rein : Très légères altérations cellulaires.

C. — Injections d'eau distillée

GRENOUILLE 11.

— Mâle : 20 gr.

— A reçu 7 injections de 1 cc. 1/2.

— Total d'eau distillée reçu : 10 cc. 1/2.

— Morte le 4^e jour après la dernière injection.

— Organes prélevés environ 4 heures après la mort.

Compte rendu anatomo-pathologique.

Foie : Congestion intense. Dilatation considérable des sinusoides. Stase hépatique considérable. Vacuoles dans les cellules hépatiques.

Rein : Quelques suffusions hémorragiques, sous-capsulaires. Congestion glomérulaire, capsule proliférante. Pullulation microbienne. Présence de petits corps basophiles.

En résumé, néphrite glomérulaire et épithéliale.

Testicule : Normal.

GRENOUILLE 12.

— Mâle : 34 gr.

— A reçu 10 injections.

— Total d'eau distillée reçu : 23 cc.

— Tuée après la 10^e injection.

— Organes prélevés immédiatement après la mort.

Compte rendu anatomo-pathologique :

Mêmes lésions rénales et hépatiques que la grenouille 11.

RATS

A. — Anesthésies à l'Evipan

I. INTOXICATIONS LENTES PAR ANESTHÉSIES RÉPÉTÉES

RAT I.

— Femelle : 170 gr.

— A reçu 8 anesthésies en 15 jours.

— Aux doses de 5 à 15 mmgr. par 100 gr. (dilution 10 mmgr. par 1 cc.).

— Evipan total reçu : 157 mmgr.

— A maigri de 20 gr.

— Tué au cours de la dernière anesthésie.

— Prélèvement des pièces chez l'animal vivant sous anesthésie.

Macroscopiquement : Congestion viscérale générale.

Compte rendu anatomo-pathologique :

Poumon : Normal.

Foie : Les cellules hépatiques sont intactes.

Les cellules de Kupfer sont légèrement gonflées, très visibles.

Le réseau vasculaire est plus apparent que normalement.

De nombreuses cellules sont binucléées.

Les mitochondries sont transformées en grains.

Rein : État granuleux et vacuolaire des cellules des tubes contournés.

Quelques noyaux picnotiques.

Légère congestion glomérulaire.

Cœur : Normal.

Intestin : La régénération ne semble pas troublée. Les mitoses sont normales. Le chondriome est normal.

RAT II.

— Femelle : 154 gr.

— A reçu 8 anesthésies en 15 jours.

— Aux doses de 5 à 15 mmgr. par 100 gr. (dilution 10 mmgr. pour 1 cc.).

— Evipan total reçu : 150 mmgr.

— On cesse de l'anesthésier pendant 23 jours après la dernière anesthésie.

— N'a pas maigri.

— Tué par section de la carotide.

— Organes prélevés immédiatement.

Compte rendu anatomo-pathologique :

Foie : Manque.

Rein : Normal.

Poumon : Normal.

RAT A. VIII.

— Mâle : 175 gr.

— A reçu 15 anesthésies en 24 jours.

— Aux doses de 10 à 40 mmgr. par 100 gr.

— Evipan total : 497 mmgr.

— Mort au cours de la dernière anesthésie, à dose plus élevée que les précédentes.

— Organes prélevés immédiatement après la mort.

Compte rendu anatomo-pathologique :

Système nerveux : Encéphale. Figures de liquéfaction cellulaire : soit figures de chromatolyse diffuse sans margination. La cellule prend un aspect poussiéreux, diffus et, fait important qui montre la gravité de l'atteinte cellulaire, le noyau souffre, ses limites deviennent imprécises et parfois il disparaît complètement. Au niveau des prolongements : les dendrites et les axones apparaissent avec une netteté excessive et se colorent en bleu foncé, anormalement.

Soit, ailleurs, autre aspect : *atrophie de la cellule* qui se fonce, et on ne distingue plus ni noyau, ni protoplasme.

Soit, ailleurs encore, on a de véritables fantômes cellulaires, les cellules deviennent incertaines, à peine estompées.

La *diffusion* de ces lésions s'étend à tous les étages, mais elles sont plus marquées au niveau du bulbe où les cellules sont très volumineuses.

Tous les éléments visibles sont modifiés.

En quelques points, réactions périvasculaires avec prédominance de plasmocytes et de noyaux mononucléaires.

Infiltrats rares.

Genre de lésions très communes, se rencontrant dans toutes les intoxications : chloroforme, infections sévères, trypanosomiasés, etc.

Poumons : Congestionnés. Quelques foyers d'alvéolite macrophagique congestive et diapédétique, surtout superficiels sous-pleuraux.

Foie : Lésions qui mettent en évidence une grande différence

entre l'atteinte de la région péri-portale et celle de la région sus-hépatique. La région péri-portale est la plus lésée, les cellules sont foncées et binucléées. Les noyaux sont agrandis et picnotiques. Les vaisseaux sont congestionnés et le protoplasme vacuolaire.

Rein : Dans les tubes contournés, desquamation et cylindre granuleux.

Certaines cellules sont hypertrophiées, d'autres sont vacuolaires, d'autres sont mortes, à noyaux altérés acidophyles.

Noyaux hypertrophiés également, d'autres géminés en plus grand nombre que chez le rat normal.

Foyers congestifs interstitiels disséminés.

En résumé néphrite épithéliale dégénérative, avec en certains points lésions épithéliales plus atténuées de type vacuolaire ou granuleux.

Rate : Phénomènes de stase importants.

Intestin : Normal.

Testicule : Normal.

Surrénale : Congestion, mais corticales et médullaires sont intactes.

II. SURDOSAGES

A. SURDOSAGE BRUTAL

RAT F. XI.

— Femelle : 130 gr.

— A reçu 1 anesthésie en 1 injection.

— Evipan total reçu : 80 mmgr.

— Morte en 20 minutes.

— Organes prélevés immédiatement après l'arrêt respiratoire.

— Cœur battait encore.

Compte rendu anatomo-pathologique :

Bulbe : On trouve des lésions moins accentuées, mais les mêmes : figures de liquéfaction cellulaire, cellules ratatinées avec noyaux excentriques et chromatolyse.

Ceci au niveau du bulbe et du tronc cérébral.

Dans la moelle, même lésions, surtout marquées au niveau des grandes cellules motrices.

Poumon : Congestionné.

Foie : Manque.

Rein : Congestion assez légère.

RAT G. XII.

- Mâle 280 gr.
- A reçu 1 anesthésie en 1 injection.
- Evipan total : 240 mmgr.
- Mort en 6 minutes.
- Organes prélevés immédiatement après la mort.

Compte rendu anatomo-pathologique :

Encéphale : Cellules déformées, ratatinées, hyperchromatiques avec noyaux indistincts. Lésions moins accentuées que celles du rat VIII et siégeant surtout au niveau du bulbe et de la moelle.

Foie : Manque.

Rein : Congestion sans autres lésions.

Cœur : Congestion.

Surrénale : Normale.

RAT L. XVIII.

- Mâle : 120 gr., noir et blanc.
- A reçu une injection unique.
- Dose : 100 mmgr. par 100 gr.
- Evipan total reçu : 120 mmgr.
- Mort en 15 minutes.
- Organes prélevés immédiatement.

Compte rendu anatomo-pathologique :

Poumons : Phénomènes congestifs diffus, portant à la fois sur le système artériel et veineux, et même sur les capillaires interalvéolaires, qui sont en beaucoup d'endroits congestionnés à l'extrême.

Foie : Phénomènes congestifs, non pas exactement diffus, mais prédominant nettement en certaines régions ; en particulier sous la capsule, où se trouvent des zones dans lesquelles les sinusoides intertrabéculaires apparaissent gorgés de sang, avec tuméfaction et métamorphose macrophagique des cellules de Kupfer.

Pas d'altérations bien frappantes des cellules hépatiques sur les coupes colorées par les méthodes courantes après fixation au Zenker.

Rein : Congestion intense de la corticale, portant sur les vaisseaux interstitiels et certains glomérules, qui sont, en maints endroits, le siège de suffusions hémorragiques.

État vacuolaire et granuleux de l'épithélium des tubes contournés.

B. SURDOSAGE APRÈS ANESTHÉSIE PROLONGÉE

RAT C. VII.

- Mâle : 185 gr.
- A reçu 1 anesthésie en 5 injections répétées.

— Evipan total reçu : 100 mmgr.

— Mort en 2 h. 50.

— Organes prélevés immédiatement.

Compte rendu anatomo-pathologique :

Bulbe : Mêmes lésions que le rat A-VIII, mais moins intenses.

Poumon : Congestion parcellaire disséminée, avec quelques raptus hémorragiques intra-alvéolaires et emphysème sous-pleural. Petites hémorragies parcellaires dans les adventices des bronches.

Foie : Congestion inter-trabéculaire.

Cellules de Kupfer : métamorphose macrophagique.

Noyaux hyperplasiés et géminés des cellules hépatiques.

Rein : Altérations graves, diffuses, mais inégalement réparties des cellules des tubes contournés.

Transformations granuleuses et homogènes de l'épithélium de revêtement de certains tubes, avec images de caryolyse et de caryorexis.

Foyers d'ectasie capillaire, pétéchie parenchymateuses, congestion intracapsulaire.

En résumé : Image de néphrite tubulaire aiguë.

Intestin : Normal.

RAT H. XIII.

— Femelle : 130 gr.

— A reçu 1 anesthésie prolongée pendant 4 heures.

— Doses : 25, 12, 5 et 70 mmgrs. par 100 gr.

— Evipan total reçu : 112 mmgr.

— Mort en 4 heures.

— Organes prélevés immédiatement.

Compte rendu anatomo-pathologique :

Poumon : Il existe des phénomènes congestifs diffus, prédominant à certains lobules et aboutissant en discrets raptus hémorragiques intra-alvéolaires.

En certaines régions, de véritables foyers exsudatifs, mais très limités, s'observent surtout dans la région immédiatement sous-pleurale.

Foie : Élargissement diffus des capillaires inter-trabéculaires tous gorgés de globules rouges, et dans lesquelles s'observe une métaplasie inflammatoire des cellules de Kupfer qui deviennent bien visibles, arrondies, se tuméfient et se libèrent.

Par ailleurs le parenchyme hépatique présente des altérations parcellaires qui semblent très nettes, systématisées au centre des lobules.

C'est une stéatose encore discrète, qui semble bien être une charge adipeuse asphyxique, plutôt qu'une dégénérescence en raison de l'intégrité relative des cellules qui contiennent les vacuoles graisseuses.

Rein : Phénomènes congestifs interstitiels, exclusivement observés dans la corticale et dans la région sous-capsulaire. La médullaire est intacte.

Lésions glomérulaires congestives, tuméfaction avec mobilisation de l'endothélium.

Quelques exsudats intracapsulaires.

En résumé : Lésions congestives et exsudatives en îlots très parcelaires, très circonscrites, uniquement localisées à la corticale.

Cœur : Normal.

Rate : Normale.

RAT N. XX.

— Mâle : 125 gr., noir et blanc.

— 1 anesthésie prolongée pendant 48 heures.

— Doses : de 20 à 45 mmgr. pour 100 gr (dilution 20 mmgr. pour 1 cc.).

— Dernière dose mortelle : 75 mmgr. pour 100 gr.

— Evipan total reçu : 630 mmgr.

— Mort en 49 h. 40.

— Organes prélevés immédiatement.

— *Macroscopiquement* : Foie pâle.

Compte rendu anatomo-pathologique :

Poumon : Congestion intense des capillaires veineux et artériels avec suffusions hémorragiques intra-alvéolaires.

Altérations diffuses du parenchyme pulmonaire, dans lequel s'observent des lésions circonscrites d'emphysème et dans lequel l'hyperplasie considérable des septas et des cloisons interalvéolaires constituent les lésions dominantes.

Foie : Phénomènes congestifs, avec plages dégénératives de clarification.

Hépatite dégénérative circonscrite en îlots importants.

Rein : Fixé au Zenker, montre une congestion et des suffusions sanguines interstitielles et glomérulaires, des lésions diffuses de l'épithélium des tubes contournés : état vacuolaire et granuleux. Dans certains tubes, s'observe même une hystolyse complète avec caryolyse ou caryorrexis.

Au formol : Mêmes lésions.

Surrénale : Congestion intense.

III. ANESTHÉSIES A DOSES NORMALES

A. MORTS ACCIDENTELLES

RAT V.

- Femelle, 120 gr.
- A reçu 1 anesthésie dose : 20 mmgr. pour 100 gr.
- Evipan total : 24 mmgr.
- Mort en 2 h. 20.
- Organes prélevés immédiatement.

Compte rendu anatomo-pathologique :

Bulbe : Mêmes lésions que le rat A. VIII, moins intenses, aussi étendues.

Rein : Lésions glomérulaires, congestion et diapédèse. Altérations vacuolaires et granuleuses de l'épithélium des tubes contournés.

RAT B. IX.

- Mâle : 215 gr.
- A reçu 2 anesthésies.
- Aux doses de 12 mmgr. 5 pour 100 gr., la 1^{re}, 30 mmgr. la 2^e.
- Evipan total : 158 mmgr.
- Mort 24 heures plus tard sans s'être réveillé.
- Organes prélevés 36 heures après (conservé dans réfrigérateur).
- *Macroscopiquement :* Congestion intense de tous les organes prélevés.

Compte rendu anatomo-pathologique :

Encéphale : Fixation mauvaise. Picnose nucléaire. Placage irrégulier du bleu.

Poumon : Congestion intense.

Foie : Normal, congestion légère.

Rein : Congestion intense. Infection latente, car nodule inflammatoire.

Cœur : Congestion intense.

B. SACRIFIÉS APRÈS LE RÉVEIL

RAT XIV.

- Mâle : 160 gr.
- A reçu une anesthésie de 30 minutes.
- Sommeil : 48 minutes.
- Dose : 10 mmgr. pour 100 gr.
- Evipan total : 16 mmgr.
- Tué 2 heures après le réveil.

Compte rendu anatomo-pathologique :

Encéphale : Surcolorations des corps de Nissl au niveau de la moelle, pas plus marquée que chez le rat XV.

RAT I. XV.

- Mâle : 180 gr.
- A reçu une anesthésie de 1 h. 20.
- Sommeil total : 2 heures.
- Dose : 25 mmgr. pour 100 gr. en 2 injections.
- Evipan total : 45 mmgr.
- Tué 1 heure après le réveil.

Compte rendu anatomo-pathologique :

Encéphale : Aspect de surcoloration des corps de Nissl.

Même figure de liquéfaction.

Les noyaux semblent intacts.

IV. ANESTHÉSIES PROLONGÉES

A. MORT APRÈS RÉVEIL

RAT XXV.

- Femelle : 140 gr.
- Une anesthésie prolongée pendant 27 heures.
- Sommeil de 35 heures.
- Evipan total : 110 mmgr.
- Au réveil : paralysie des pattes postérieures, somnolence.
- Mort 30 heures après réveil.
- Organes prélevés 2 ou 3 heures après la mort :

Macroscopiquement : Foie clair. Poumons congestionnés.

Compte rendu anatomo-pathologique :

Encéphale : Très grosses lésions des mêmes cellules des noyaux gris de la base, mêmes figures de liquéfaction avec chromatolyse. Mêmes lésions étendues à tout le tronc cérébral avec fragmentation des prolongements dendritiques.

Poumons : Congestion diffuse mais discrète, sans raptus hémorragiques intra-alvéolaires.

Foie : Très peu altéré : on observe cependant une tuméfaction des cellules de Kupfer et des zones de lésions dégénératives hépatiques très parcellaires et disséminées, ne présentant pas, par rapport aux axes vasculaires, de topographie bien précise.

Rein : Siège de phénomènes de stase, avec dilatation des sinus qui sont remplis de globules rouges et de macrophages. Les cordons de

Bileroth sont très riches en éléments cellulaires, parmi lesquels s'observent de nombreux macrophages.

Cœur : Macroscopiquement et histologiquement normal.

Rein : Dilatation considérable de la corticale avec raptus hémorragiques, dans quelques glomérules et dans le tissu interstitiel de la corticale.

Surrénale : Pas d'altérations histologiques bien nettes, sinon une congestion, qui semble disséminée, des capillaires intertrabéculaires.

B. SACRIFIÉS APRÈS RÉVEIL

RAT XXII.

- Femelle : 95 gr.
- A reçu une anesthésie de 19 heures.
- Sommeil total : 23 heures.
- Dose : 55 mmgr. pour 100 gr.
- Evipan total : 41 mmgr. 25.
- Tué après 14 jours de repos.

Macroscopiquement :

Cœur : congestionné ; foie : légèrement plus pâle que la normale, avec zones congestives siégeant sur le lobe supérieur.

Compte rendu anatomo-pathologique :

Encéphale : Quelques cellules, au niveau des noyaux du tronc cérébral, sont hyperchromatiques.

Poumon : Subnormal.

Foie : Ici, la congestion est intense ; de plus, on constate des altérations dégénératives du parenchyme hépatique, les unes diffuses, avec état clair des cellules, les autres, au contraire, limitées en îlots disséminés.

Rein : Ces mêmes foyers de congestion, avec même de petits raptus hémorragiques interstitiels s'observent dans le rein, prédominant comme toujours à la corticale.

Rate : Sinus dilatés, envahis par des macrophages. Image de stase.

RAT XXIII.

- Femelle : 110 gr.
- A reçu une anesthésie de 11 heures.
- Sommeil total au delà de 15 heures.
- Dose : 30 mmgr. pour 100 gr. en 4 injections.
- Evipan total : 33 mmgr.
- Tué 15 jours après.

Macroscopiquement : Foie hypertrophié, pâle. Poumon : foyers congestifs.

Compte rendu anatomo-pathologique :

Encéphale : Cellules hyperchromatiques au niveau du tronc cérébral, semblables à celles du rat XXII.

Poumons : Congestion diffuse, assez accentuée en certains points.

Foie : Mêmes lésions que le rat XXII. Congestion intense et même altérations dégénératives du parenchyme hépatique.

Rein : Très peu touché, congestion légère de la corticale.

Rate : Même aspect congestif.

Anesthésies à l'éther

A. — MORT PAR SURDOSAGE

RAT J. XVI.

— Mâle : 110 gr.

— A reçu une anesthésie à l'éther.

— Mort en 10 minutes par surdosage.

Compte rendu anatomo-pathologique :

Encéphale : Tantôt hypercoloration massive, tantôt figures de liquéfactions cellulaires. Mais le noyau semble rester intact.

Poumon : Congestion discrète, léger œdème (fixateur formol).

RAT XXVI.

— Femelle : 90 gr.

— A reçu une anesthésie de 1 heure à l'éther.

— Surdosage terminal.

— Mort en 1 h. 10.

— Organes prélevés immédiatement.

Compte rendu anatomo-pathologique.

Poumon : Subnormal.

Foie : Stase, présence disséminée dans le parenchyme hépatique de très nombreux îlots très petits, de cellules inflammatoires disposées au sein de minuscules foyers de dégénérescence parenchymateuse. Cet aspect rappelle vaguement celui du foie éclamptique. On note, en outre, une tuméfaction très prononcée des cellules de Kupfer et une stéatose des zones périphériques des lobules hépatiques sans image dégénérative bien nette des éléments cellulaires qui contiennent des gouttelettes graisseuses.

Cœur : Normal.

Rein : Pas de lésions histologiques, en dehors d'un certain degré de congestion des vaisseaux de la corticale.

Rate : Stase avec macrophagie intense et hyperplasie des cordons de Billroth.

B) TUÉ APRÈS LE RÉVEIL

RAT XVII.

— Femelle : 120 gr.

— A reçu une anesthésie à l'éther de 20 minutes.

— Tuée une 1/2 heure après le réveil.

Compte rendu anatomo-pathologique :

Encéphale : Un certain nombre de cellules de la moelle et du tronc cérébral sont hyperchromatiques. Lésions assez discrètes.

LÉSIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUES

Après anesthésie à l'Evipan

LÉSIONS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

Ces lésions sont multiples et généralisées, tous les éléments neuro-ganglionnaires sont modifiés.

Ce sont des *lésions de la cellule nerveuse même*, figure de liquéfaction cellulaire surtout « Nisschwererkrankung » des auteurs allemands, qui consiste en *chromatolyse* assez diffuse, sans margination.

La cellule prend un aspect poussiéreux diffus, et fait montrant la gravité de ces lésions cellulaires, le *noyau* est atteint, ses limites deviennent imprécises et parfois il disparaît complètement.

Ailleurs, la cellule est ratatinée, hyperchromatique ou bien atrophiée ; elle se fonce et on ne distingue plus ni noyau, ni protoplasme. Enfin, ailleurs encore, les cellules deviennent incertaines, à peine estompées.

Au niveau des *prolongements*, les dendrites et les axones apparaissent avec une netteté excessive et se colorent anormalement en bleu foncé puis se fragmentent.

Des *infiltrats péri-vasculaires* n'existent qu'en quelques points, avec prédominance de plasmocytes et de mononucléaires.

Siège : Les lésions neuro-ganglionnaires se retrouvent à tous les étages de l'axe cérébro-spinal.

Dans la *moelle*, les grandes cellules motrices sont particulièrement atteintes.

Au niveau du *bulbe*, dans le *diencéphale*, dans le *cortex* cérébral, les lésions sont diffuses et d'autant plus faciles à démontrer que les cellules sont plus volumineuses.

Conditions d'apparition.

a) *Intoxications lentes.*

Les altérations sont ici plus nettes, plus intenses et généralisées.

b) *Surdosages.*

Quelle que soit la rapidité de la mort, les surdosages déterminent la même atteinte et la même diffusion des lésions.

Chez le rat mort en 6 minutes, ces altérations, moins ac-



Fig. 7. Noyaux de l'Aile Grise.

Figure de liquéfaction cellulaire, limite incertaine du noyau, prolongements dendritiques anormalement marqués et en voie de fragmentation. Quelques cellules nerveuses atrophiées et hyperchromatiques.

Thèse Thierry 8 didot sur 24 L. Lainault.

centuées, sont indiscutables ; mais, tout en atteignant la moelle et le tronc cérébral, elles siègent plus électivement au niveau du bulbe.

c) *Morts accidentelles au cours d'anesthésies à doses normales.*

Ces mêmes altérations se retrouvent, montrant ici que la

mort coïncide toujours avec des lésions cellulaires nerveuses.

d) *Après les anesthésies normales, non mortelles.*

On n'observe qu'une surcoloration des corps de Nissl, au niveau de la moelle, identique à celle qu'on retrouvera après une anesthésie à l'éther.

e) *Après la mort tardive survenant à la suite d'anesthésie prolongée.*

Ici, on observe des lésions des cellules des noyaux gris de la base, et apparaît la fragmentation des prolongements dendritiques. Lésions considérables (Rat XXV).

LÉSIONS PULMONAIRES

Les lésions pulmonaires n'apparaissent dans aucun des cas où l'animal a survécu à l'anesthésie : elles sont, au contraire, constantes chaque fois que la mort survient au cours de celle-ci.

Elles atteignent tous les degrés, suivant les modalités de l'anesthésie.

Congestion. — Ce sont essentiellement des lésions de congestion, plus ou moins intenses, plus ou moins diffuses.

Manquant dans les intoxications chroniques par petites doses répétées, qui n'ont pas tué l'animal (rat I, II), elles apparaissent dès que l'anesthésique a déterminé la mort, qu'il s'agisse d'accident survenu au cours d'anesthésie à dose normale (rat IX) ou au cours de surdosage (rat VIII).

Cette congestion est diffuse, portant à la fois sur le système artériel et veineux, et même sur les capillaires intra-alvéolaires, qui sont parfois congestionnés à l'extrême (rat XVIII).

Raptus hémorragiques. — Dès que l'anesthésie est prolongée et mortelle, apparaissent des raptus hémorragiques intra-alvéolaires, prédominant à certains lobules, et de petites hémorragies parcellaires dans les adventices des bronches (rats VII et XIII).

Modifications parenchymateuses. — Enfin, quand l'intoxication a duré un temps suffisant pour que des lésions du parenchyme aient le temps de se constituer, on voit s'installer

des lésions circonscrites d'*emphysème*, dans lesquelles l'*hyperplasie considérable des septas et des cloisons inter-alvéolaires* constituent les lésions dominantes.

LÉSIONS CARDIAQUES

Elles ne consistent qu'en phénomènes de *congestion* plus ou moins intense.

Comme pour les autres organes, cette congestion n'apparaît que si la mort est survenue au cours de l'anesthésie.

Cependant, le rat XII, mort par surdosage terminal après une anesthésie de 6 minutes, ne présente pas de congestion cardiaque.

LÉSIONS HÉPATIQUES

Les morts accidentelles, au cours d'anesthésies à doses normales, de même que celles survenant rapides par surdosage brutal, ne permettent pas l'apparition de lésions cellulaires.

Modifications vasculaires. — Seule une congestion relative se manifeste dans ces cas d'exitus. Elle prédomine alors sous-capsulaire, au niveau des sinusoides [intertrabéculaires qui, gorgés de sang, présentent un élargissement diffus, rendant cet appareil vasculaire plus nettement apparent que normalement.

L'absence constante ici de suffusions hémorragiques, alors qu'elles surviennent, dans ce cas, au niveau d'autres organes, montre l'innocuité du produit vis-à-vis du foie.

Lésions cellulaires. — Cette innocuité est confirmée par la bénignité de l'atteinte des éléments cellulaires au cours des intoxications chroniques, provoquées par des anesthésies répétées. Il a fallu réaliser des anesthésies prolongées, atteignant des doses élevées, pour obtenir des lésions plus intenses, montrant le mécanisme de l'atteinte barbiturique :

a) *Lésions interstitielles.* — Dans les intoxications lentes par doses anesthésiques, les cellules de Kupfer augmentent de volume et deviennent seulement plus visibles. Ce n'est qu'au cours des anesthésies profondes et prolongées, avec surdo-

sage mortel terminal, qu'elles s'hyperplasient, puis se tuméfient et enfin se libèrent (rat XIII).

b) *Lésions de la cellule hépatique.* — Parallèlement à la progression des lésions interstitielles, s'observe celle de l'atteinte du parenchyme hépatique.

Il faut des intoxications, atteignant des doses déjà élevées, pour faire apparaître, beaucoup plus marquées dans la région péri-portale que sus-hépatique, des altérations cellulaires. Ces lésions sont constituées par *des cellules foncées alternant avec des cellules vacuolaires* et une *atteinte des noyaux* qui sont agrandis, picnotiques ou beaucoup plus fréquemment géminés (rat VIII).

Et ce n'est que par des anesthésies profondes et prolongées avec surdosage terminal (rat XIII) que se caractérisent ces lésions : ce sont alors des *altérations parcellaires* qui semblent très nettement systématisées au centre du lobule : *stéatose* encore discrète, qui semble bien être une charge adipeuse asphyxique, plutôt qu'une dégénérescence, en raison de l'intégrité relative des cellules qui contiennent les vacuoles graisseuses. Ce sont, enfin, des *plages de clarification constituant une hépatite dégénérative*, circonscrite en îlots importants (rat XXX), anesthésie prolongée 48 heures).

Inversement apparaît, au cours des intoxications chroniques, une modification *des mitochondries qui sont résolues en grains* alors qu'elle est inexistante dans les morts rapides, dues à des surdosages massifs et dans les anesthésies à doses normales, même mortelles.

L'apparition de ces lésions de la cellule hépatique chez le rat nous avait été démontrée par l'expérimentation sur la grenouille. Alors que nous avions retrouvé, provoquées par l'injection de soude ou d'eau distillée, la congestion intense, les lésions interstitielles et la vacuolisation de certaines cellules, *l'atteinte du noyau, sa picnose, sa binucléation et sa dégénérescence acidophile*, étaient demeurées *spécifiques de l'Evipan*.

LÉSIONS RÉNALES

Lésions vasculaires. — Comme au niveau des autres organes, la *congestion* est un phénomène constant dès que la mort survient au cours de l'anesthésie.

Maximum dans les cas de surdosage brutal entraînant la mort rapide (rats XI, XII), elle consiste, au niveau de la corticale surtout, soit en congestion intense des vaisseaux interstitiels et des glomérules, soit même en suffusions hémorragiques au niveau de ces derniers (rat XVIII).

Lorsque l'anesthésie s'est prolongée avant le surdosage terminal, on voit se produire des *foyers d'ectasie capillaire avec pétéchies parenchymateuses et interstitielles* (rat VII), le plus souvent exclusivement corticales et laissant la médullaire intacte.

Cette congestion manque chez les animaux ayant subi une anesthésie à dose normale, non mortelle, manque également chez ceux ayant subi des anesthésies répétées et qui ont été sacrifiés sans surdosage.

Ces lésions congestives sont parfois accompagnées de *diapédèse lymphocytaire* (rat V, VII), d'*exsudats intra-capsulaires* (rat XII).

La congestion est la seule manifestation toxique dans les cas de morts rapides en 6 et 20 minutes, et tend à montrer, comme au niveau du poumon et du foie, que des lésions cellulaires n'ont pas le temps de se constituer. Cependant le rat XVIII fait exception à la règle, en présentant, malgré une intoxication mortelle en 15 minutes, un état vacuolaire et granuleux de l'épithélium de certains tubes contournés. Faut-il voir ici une préexistence de ces lésions?

Lésions cellulaires. — En dehors de ce cas, on ne les voit apparaître qu'au cours d'anesthésies de plus longue durée ou d'intoxications chroniques à doses répétées.

Elles siègent au niveau *des tubes contournés* : elles consistent en *altérations vacuolaires épithéliales* avec quelques *picrosés*, lésions transitoires, qu'on retrouve chez le rat I sacrifié au cours de la dernière anesthésie et qui ont disparu chez le rat II qui, ayant reçu les mêmes doses, ne fut sacrifié que trois semaines plus tard.

On les retrouve ayant déjà apparu chez le rat V, mort accidentellement en 2 h. 20 au cours d'une anesthésie à dose normale.

Ces lésions deviennent plus importantes avec la prolongation des anesthésies et l'augmentation des doses utilisées.

Elles prennent alors l'aspect de néphrite épithéliale bénigne, de type vacuolaire, avec présence de cylindres granuleux dans la lumière des tubes contournés, ou celui de néphrite dégénérative avec hystolyse complète, caryolyse et caryorrexis, ou encore altérations graves, diffuses, irrégulièrement réparties de néphrite tubulaire aigue.

Comme pour le foie, ces lésions avaient tout d'abord été étudiées chez la grenouille, dans les conditions exposées plus haut, et comparées aux lésions produites par la soude ou l'eau distillée.

Les altérations nucléaires s'étaient alors seules montrées spécifiques de l'Evipan, n'existant dans aucun des autres cas.

LÉSIONS SURRÉNALES

La médullaire et la corticale sont, dans tous les cas, intactes, seule, une congestion plus ou moins intense se manifeste. Elle est maximum chez le rat ayant dormi 48 heures et mort de surdosage terminal. (Rat XX).

LÉSIONS DE LA RATE

Une congestion importante ou légère se manifeste également au niveau de la rate, quand la mort survient au cours de l'anesthésie.

Il n'apparaît pas de lésions d'une autre nature.

LÉSIONS DE L'INTESTIN

Elles sont nulles dans tous les cas.

Au cours des intoxications chroniques, la régénération n'est pas troublée, les mitoses sont normales, le chondriome intact.

LÉSIONS TESTICULAIRES

Étudiées chez la grenouille et le rat, le testicule est, dans la majorité des cas, normal (Grenouilles 4, 8, 3) (Rat VIII).

Quand se manifeste quelque atteinte de cet organe, c'est un arrêt de la spermatogénèse avec tendance au gonflement du noyau des cellules à spermatogonies (Grenouille 1) et

une dégénérescence avancée de nombreux spermatocytes (grenouille 6).

Ces lésions ne se produisent qu'après des intoxications profondes et répétées.

Après anesthésies à l'éther

LÉSIONS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

Elles consistent en hypercoloration, avec liquéfactions cellulaires. Dans le cas de surdosage entraînant la mort de l'animal, les noyaux paraissent cependant intacts.

Si l'animal s'est réveillé et n'a été sacrifié qu'ultérieurement, on ne constate qu'une hypercoloration sans autre atteinte cellulaire.

Dans ce cas l'éther semble donc atteindre moins gravement que l'Evipan, les cellules nerveuses. Il faut toutefois remarquer que les anesthésies pratiquées ici n'ont pas dépassé une durée de une heure.

LÉSIONS PULMONAIRES

Discrètes, dans le cas de surdosage, consistant en congestion et œdème légers, on n'en rencontre pas dans les anesthésies ne provoquant pas la mort de l'animal.

LÉSIONS HÉPATIQUES

Des lésions assez considérables du parenchyme hépatique, sont observées chez le rat XXVI, nous ne pouvons cependant y attacher une relation de cause à effet, l'animal n'étant pas en état parfaitement normal avant l'anesthésie.

LÉSIONS SUR LA RATE

Une congestion intense avec hyperplasie et macrophagie des cordons de Billroth est observée.

Tous les autres organes sont normaux.

Discussion

De l'étude des lésions provoquées expérimentalement par l'Evipan nous pouvons essayer de tirer un certain nombre de conclusions.

L'interprétation des faits expérimentaux, doit toujours être soumise à une critique sévère. car on sait que la phase agonique, les moyens par lesquels on détermine la mort, les lésions cadavériques, la technique de prélèvement et les méthodes de préparation des pièces entachent tous les examens, toutes les recherches de causes d'erreur, dont il est difficile de faire la part.

Nous avons essayé de les réduire au minimum, en répétant les examens sur un assez grand nombre d'animaux et en faisant varier les conditions de l'expérimentation.

Mais toutefois nous ne dégagerons les indications suivantes qu'après avoir fait ces réserves, sur l'incertitude de nos moyens d'investigation et la valeur relative que nous attribuons à ces résultats.

Les phénomènes vasculaires de tous ordres sont, constants dès que la mort survient au cours d'une anesthésie, quelle que soit la dose injectée :

Congestion légère au niveau du foie, qui semble purement transitoire et sans conséquences graves, pour le parenchyme hépatique.

Congestion intense au niveau du poumon et du rein, qui détermine, dans certains cas, des raptus hémorragiques et des suffusions sanguines.

Bien que ces processus de congestion suraigüe ne se manifestent que dans des conditions de surdosage, difficile à supposer réalisables en clinique, il n'est pas possible d'en éliminer complètement l'éventualité. Toutefois, leur apparition identique, au cours d'anesthésies mortelles par l'éther, semblerait indiquer qu'ils sont dus à un mécanisme agonique mécanique, plutôt qu'à une action toxique spécifique de l'Evipan.

De plus, la survie des animaux qui ont subi des narcoses profondes et prolongées tendrait à prouver que, même si ces

phénomènes congestifs intenses pouvaient être réalisés au cours d'une anesthésie, ils ne semblent pas susceptibles de déterminer des lésions pulmonaires importantes et durables. Fait qui semble se vérifier en clinique, par la rareté des complications de cet ordre à la suite des narcoses à l'Evipan.

Les lésions des cellules hépatiques et rénales n'ont été obtenues que dans des conditions strictement expérimentales de surdosages massifs, d'intoxications chroniques et d'anesthésies prolongées au delà des limites cliniques : 24 et 48 heures.

Elles ne se produisent jamais, à doses anesthésiques, au cours des accidents mortels plus ou moins rapides qui peuvent survenir, de par une sensibilité plus grande de l'animal. Elles ne semblent donc pas devoir se rencontrer en clinique.

Les lésions pulmonaires ne se rencontrent pas davantage dans le cadre d'une anesthésie chirurgicale, et ne se retrouvent que dans les mêmes cas de surdosage.

On peut donc difficilement faire intervenir ces lésions dans la genèse des accidents observés en clinique.

Autrement graves se montrent *les lésions du système nerveux central*, qui apparaissent constantes et considérables dès que la mort survient, quelle que soit la durée de l'anesthésie et les doses employées.

La mort semble donc bien « coïncider » dans tous les cas, avec des lésions importantes et définitives de la cellule nerveuse même, et n'être pas seulement due à une inhibition fonctionnelle des centres respiratoires.

ETUDE PHARMACODYNAMIQUE

L'intoxication par les barbituriques, fréquente depuis quelques années, entraînant des thérapeutiques nombreuses, avait autorisé, dès l'introduction de l'Evipan dans la pratique anesthésique, diverses tentatives de synergies ou d'antagonismes.

Afin de nous rendre compte de la valeur et de l'innocuité de ces médicaments au cours des anesthésies, et des incidents ou accidents qu'elles peuvent entraîner, nous en avons tenté l'étude pharmacodynamique chez l'animal.

Ici encore, nous voyons les lacunes qui demeurent parmi les résultats obtenus. Nous rapportons cependant l'ensemble de nos recherches, espérant que nos tentatives, même restées incomplètes fourniront peut-être quelques indications utiles.

TECHNIQUE D'EXPÉRIMENTATION

Nous avons utilisé le rat. Car chez cet animal le système nerveux moins fragile que chez le lapin ou le cobaye, la narcose beaucoup plus durable permettant d'observer plus facilement les effets produits.

D'autre part, le parallélisme, entre les *actions anesthésique et respiratoire* de l'Evipan, nous a permis de prendre pour test et terme de comparaison ces modifications du rythme respiratoire comme un moyen constant et objectif de contrôler les modifications de la narcose.

Étude sur le rat

Avant toute expérience, les rats sont pesés et leur rythme respiratoire normal, compté.

Dans la majorité des cas, l'injection de l'Evipan et du pro-

duit dont nous voulons étudier l'action, est faite en même temps, par voie intra-musculaire à la cuisse.

Quelques produits, cependant, dont l'action est plus lente à se manifester, sont injectés 1/2 heure ou 1 heure avant l'anesthésique ; pour certains d'entre eux, nous avons dû choisir l'injection intrapéritonéale comme voie d'introduction.

Les injections faites, nous avons vérifié toutes les 10 minutes les effets sur le rythme respiratoire, complétant cette observation par quelques indications sur la profondeur de l'anesthésie, l'état des réflexes et les réactions particulières qui pouvaient survenir.

Le degré de l'anesthésie a été étudié en vérifiant la réaction à la douleur, déterminée par pincement des doigts de la patte avec une pince de Péan. L'anesthésie était considérée profonde quand toute réaction était abolie.

Nous ne pouvons rapporter ici le protocole établi pour chaque animal, ils sont beaucoup trop nombreux : 270. Nous avons donc groupé les résultats pour chaque produit utilisé. Quand ils étaient suffisamment marqués, nous avons tracé des graphiques représentant les courbes respiratoires, en indiquant par des pointillés, des traits ou des lignes pleines, les degrés concomittants de sommeil, d'anesthésie moyenne et d'anesthésie profonde.

Les comparaisons ont été établies suivant deux méthodes. Tout d'abord, sur un lot de 10 rats, 2 ou 3 d'entre eux recevaient une dose donnée d'Evipan seul, et 2 ou 3 autres recevaient le produit à étudier seul ; aux 4 ou 5 rats restants, nous injectons à la fois l'Evipan et le produit.

Un certain nombre de résultats constants ont pu être ainsi enregistrés. Dans d'autres cas, ils demeuraient infidèles ou contradictoires.

Nous avons alors entrepris leur vérification, en établissant sur tout le lot de rats un test d'anesthésie : puis, quelques jours plus tard, nous injectons simultanément à ces mêmes animaux les deux produits.

PLAN DU TRAVAIL

Nous avons essayé, tout d'abord, d'éclaircir un certain nombre de questions qui se posaient en clinique.

Synergies et antagonismes

1^o SYNERGIES.

a) *Sédatifs*. — Quelle était l'action réelle des sédatifs associés à l'anesthésie ?

1) La *morphine*, dont on discutait et l'utilité et la toxicité ;

2) Le *bromure*, utilisé efficacement en association avec l'éther, n'était-il pas, ici, nocif ?

b) Enfin, le *glucose* avait-il un autre rôle que celui de véhicule mécanique ?

2^o ANTAGONISMES.

a) *Convulsivants et analeptiques*.

Quelques produits, dont l'action tonique sur les centres nerveux et respiratoires les avait fait utiliser au cours d'intoxications barbituriques, étaient préconisés comme agents efficaces dans les incidents de la narcose à l'Evipan. Quelle était leur valeur ?

Nous avons ainsi étudié les effets produits par la *coramine*, la *lobéline* et la *strychnine*.

b) *Le charbon*.

Les travaux récents de MÉNÉTREL, rapportant l'action du charbon dans les intoxications barbituriques : nous l'avons vérifiée au cours de l'anesthésie à l'Evipan.

ANESTHÉSQUES LOCAUX.

L'action excitante de la cocaïne sur les centres cérébraux permettait de supposer une action antagoniste des anesthésiques locaux sur la narcose à l'Evipan. Toutefois, nous l'avons envisagée à un autre point de vue, celui de la toxicité éventuelle de cette association.

En effet, un certain nombre de cas mortels, dans lesquels l'Evipan avait été mis en cause, s'étaient produits chez des malades ayant au préalable reçu une anesthésie locale à la novocaïne (voir p. 69). De plus, l'utilisation de la cocaïne au cours des interventions oto-rhino-laryngologiques rendait cette question particulièrement utile à élucider.

Nous avons étudié la *cocaïne* et la *novocaïne*.

2. Rapports entre la narcose et les poisons végétatifs

Les résultats obtenus ont alors orienté notre recherche vers un autre ordre d'idées, qui aurait pu mettre en évidence le sens de l'action de l'Evipan sur le système nerveux végétatif.

Ayant, en effet, constaté que les produits sympathicomimétiques étaient analeptiques au cours de l'anesthésie à l'Evipan, nous avons essayé d'établir les rapports entre cette narcose et les poisons végétatifs.

Nous avons donc étudié :

1° *Les excitants du sympathique* : ADRÉNALINE ET ÉPHÉDRINE, et les *paralysants du parasympathique* : ATROPINE.

2° *Les paralysants du sympathique* : DIÉTHYLAMINO-MÉTHYLBENZODIOXANE, et les *excitants du parasympathique* : ÉSÉRINE ET PILOCARPINE.

ACTION DE L'EVIPAN

Vérifiée sur 73 rats.

a) Dose : 10 mmgr. pour 100 gr. de poids.

Nombre de rats étudiés : 34.

Respiration : 1^o ou d'abord accélérée de 10 à 40 %.
puis ralentie de 10 à 20 %.

2^o Ou légèrement ralentie de 8 à 35 %.

Anesthésie : nulle ou légère.

Mort : néant.

(Graphique : n^o 1).

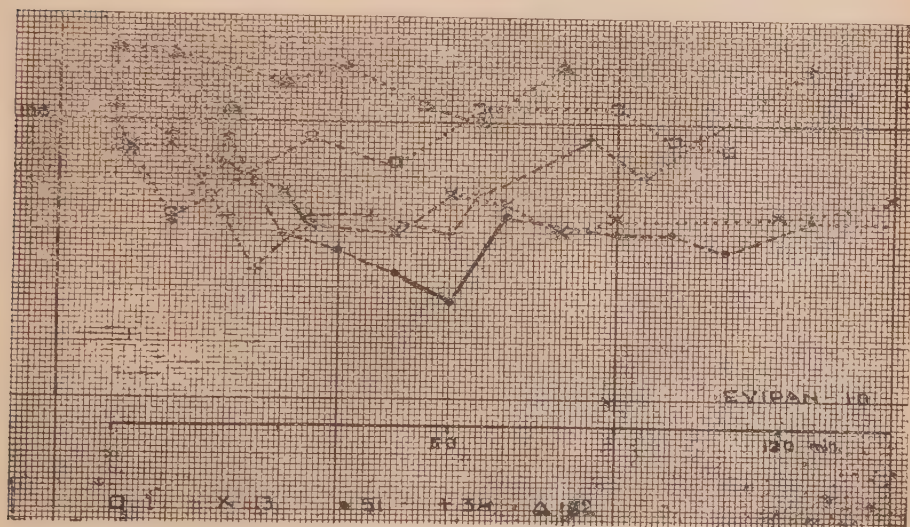


Fig. 8. Graph. n^o 1.

Effets de l'Evipan sur le rythme respiratoire du Rat. 0,010 gr. pour 100 gr. de poids. Voie intramusculaire.

En ordonnées : la fréquence respiratoire par minute.

En abscisses : les temps (en minutes).

Chaque courbe correspond à l'observation d'un animal donné. Les pointillés (.....) indiquent que l'animal est en état de sommeil. Par les traits interrompus (-----) on a représenté l'anesthésie moyenne avec persistance relative de la sensibilité. En traits pleins (—) est indiquée l'anesthésie complète.

b) *Dose* : 20 mmgr. pour 100 gr.
Nombre de rats étudiés : 29.
Respiration : ralentie de 25 à 60 %.
Anesthésie : presque toujours complète.
Mort : 20 % (5/29).
(Graphique n° 6, fig. 11).

c) *Dose* : 25 mmgr. pour 100 gr.
Nombre de rats étudiés : 10.
Respiration : ralentie de 50 à 75 %.
Anesthésie : toujours complète.
Mort : 50 % (5/10).
(Graphique : n° 2, fig. 9).

đ) *Dose* : Evipan, 40 mmgr. pour 100 gr.
Nombre de rats étudiés : 5.
Respiration : ralentie de 70 %.
Anesthésie : toujours complète.
Mort : 4/5.

SYNERGIES

Sédatifs

I. — ACTION DE LA MORPHINE

Vérifiée sur 23 rats

1^o ACTION DE LA MORPHINE SEULE

a) *Dose : Morphine, 10 mmgr. pour 100 gr. de poids.*

Nombre de rats étudiés : 4.

Respiration : d'abord accélérée de 15 à 40 %.

Puis ralentie de 28 à 45 %.

Mort : 0.

Effets observés : catatonie intense, exophtalmie.

b) *Dose : Morphine, 20 mmgr. pour 100 gr. de poids.*

Nombre de rats étudiés : 4.

*Respiration : une fois, d'abord accélérée de 12 %, puis
ralentie de 40 %.*

Généralement ralentie de 12 à 60 %.

Mort : 0.

*Effets observés : catatonie encore plus intense et durable
exophtalmie, apnée.*

2^o ASSOCIATION MORPHINE-ÉVIPAN

a) *Dose : Evipan, 10 mmgr. Morphine, 0 mmgr. 5 pour
100 gr.*

Nombre de rats étudiés : 2.

Respiration : diminuée de 35 à 70 %.

Anesthésie : complète.

Mort : 0.

b) *Dose : Evipan, 10 mmgr. Morphine, 1 mmgr. pour 100 gr.*

Nombre de rats étudiés : 3.

Respiration : ralentie jusqu'à la mort.

Anesthésie : totale en 7 minutes.

Mort : 3/3 en : 4 h. 30, 5 heures, 20 heures.

Effets observés : catatonie, apnées.

Le sommeil s'installe en 3 minutes au lieu de 10 sans morphine.

c) *Dose* : Evipan, 10 mmgr. Morphine, 2 mmgr. pour 100 gr.

Nombre de rats étudiés : 10.

Respiration : extrêmement ralentie, de 85 à 95 %.

Anesthésie : toujours complète.

Mort : 5/10, en 24, 28, 30, 45 minutes, 3, 24 heures.

Graphique n° 1, fig. 8 et graphique n° 4, fig. 10.

Effets observés : sommeil et anesthésie instantanés.

Résultats

La morphine, associée à l'Evipan, ralentit fortement la respiration.

Parallèlement, l'anesthésie est profondément accrue. Le sommeil est prolongé de plusieurs heures.

Le 1/20 de la dose de morphine non mortelle seule, accroît au moins du double la toxicité de l'Evipan.

II. ACTION DU BROMURE DE SODIUM

Vérifiée sur 8 rats

ASSOCIATION BROMURE-EVIPAN

Le bromure est administré par voie intra-musculaire 1/2 heure avant l'Evipan.

a) *Dose* : Evipan, 10 mmgr. Bromure, 100 mmgr. pour 100 gr.

Nombre de rats étudiés : 2.

Respiration : ralentie 35 et 40 %.

Anesthésie : moyenne ou profonde, jamais complète.

Mort : 0.

b) *Dose* : Evipan, 10 mmgr. Bromure, 200 mmgr. pour 100 gr.

Nombre de rats étudiés : 2.

Respiration : ralentie de 30 à 40 %.

Anesthésie : moyenne ou profonde, pas complète.

Mort : 0.

Effets observés : hyperréflexivité au début et au réveil.

Ces 4 rats étaient des rats noir et blanc, plus résistants, qui ne sont jamais anesthésiés par 10 mmgr. d'Evipan.

c) *Dose* : Evipan, 10 mmgr. Bromure, 300 mmgr. pour 100 gr.

Nombre de rats étudiés : 2.

Respiration : ralentie de 20 et 30 %.

Anesthésie : profonde.

Mort : 0.

d) *Dose* : Evipan, 10 mmgr. Bromure, 400 mmgr. pour 100 gr.

Nombre de rats étudiés : 2.

Respiration : ralentie jusqu'à mort.

Anesthésie : complète.

Mort : 2/2.

Résultats

Le bromure rend anesthésique une dose d'Evipan qui ne l'est pas.

La respiration est ralentie de 40 % au maximum quand la dose n'est pas mortelle.

Moins actif que la morphine, pour augmenter l'anesthésie, le bromure déprime moins les centres respiratoires.

ACTION DU GLUCOSE

Vérifiée sur 5 rats

ASSOCIATION GLUCOSE-EVIPAN.

Le glucose est administré intra-péritonéal 3/4 d'heure avant l'Evipan, en solution à 20 %.

a) *Dose* : Evipan 10, mmgr. Glucose, 50 cgr. pour 100 gr.

Nombre de rats étudiés : 5.

Respiration : accélérée ou légèrement diminuée : 25 %.

Anesthésie : très légère ou nulle.

Mort : 0.

Effets observés : sommeil prolongé des 2/3 sans hyper-réflexivité.

Résultat

Le glucose n'augmente ni l'anesthésie, ni l'action respiratoire, ne fait pas disparaître les réflexes cornéens ; le sommeil est plus calme, prolongé, sans tremblement ni phase d'hyperexcitabilité.

ANTAGONISMES

Action des excitants du système nerveux central

I. — ACTION DE LA CORAMINE

Vérifiée sur 16 rats

1^o ACTION DE LA CORAMINE SEULE.

a) *Dose* : 25 mmgr. pour 100 gr.

Nombre de rats étudiés : 2.

Respiration : augmentée de 20 à 100 %.

Mort : 0.

Effets observés : agitation considérable, contractures, secousses cloniques, l'animal mord, crie. Cette action dure pendant 2 heures.

b) *Dose* : 50 mgr. pour 100 gr.

Nombre de rats étudiés : 1.

Respiration : augmentée de 60 % en 8 minutes.

Mort : en 15 minutes.

Effets observés : agitation intense, secousses musculaires, l'animal mord, crie.

2^o ASSOCIATION CORAMINE-EVIPAN

a) *Dose* : Evipan, 10 mmgr. Coramine, 50 mmgr.

Nombre de rats étudiés : 1.

Respiration : ralentissement instantané de 75 %, accélération
1 heure après, puis nouveau ralentissement.

Mort : 1.

Effets observés : hyperréflexivité, puis coma.

b) *Doses* : Evipan, 15 mmgr. Coramine, 50 mmgr. pour
100 gr.

Nombre d'animaux étudiés : 1.

Respiration : ralentissement de 60 %.

Mort : 0.

Effets observés : hyperréflexivité, coexistence de sommeil, secousses, contracture.

c) *Doses* : Evipan 20 mmgr. Coramine 25 mmgr. pour 100 gr.

Nombre d'animaux étudiés : 2.

Respiration : d'abord accélérée, puis ralentie de 50 et 60 %.

Mort : 0.

Effets observés : coexistence de sommeil, soubresauts, puis coma.

d) *Doses* : Evipan, 20 mmgr. Coramine, 10 mmgr. pour 100.

Nombre de rats étudiés : 2.

Respiration : ralentie de 40 et 80 %.

Anesthésie : profonde ou complète.

Mort : 1 / 2.

Effets observés : aucune agitation ni soubresauts.

3^o ASSOCIATION CORAMINE-EVIPAN-MORPHINE.

a) *Doses* : Evipan, 10 mmgr. Morphine, 2 mmgr. Coramine 25 mmgr.

Nombre de rats étudiés : 2.

Respiration : accélérée, puis diminuée de 16 et 85 %.

Anesthésie : nulle ou moyenne.

Mort : 1 / 2.

Effets observés : hyperréflexivité, soubresauts, sommeil raccourci.

b) *Doses* : Evipan, 10 mmgr. Morphine, 2 mmgr. Coramine, 10 mmgr.

Nombre de rats étudiés : 5.

Respiration : ralentie de 40 à 85 %.

Anesthésie : complète.

Mort : 1 / 5.

Résultats

L'association ne montre pas de véritable antagonisme ; on

obtient toujours la prédominance d'une action ou de l'autre, quelles que soient les doses respectives employées.

L'action respiratoire de l'Evipan n'est pas toujours diminuée par la coramine. Seules, des doses élevées atténuent l'anesthésie proprement dite : mais apparaissent alors les phénomènes toxiques de la coramine et l'anesthésie fait place à un coma.

II. — ACTION DE LA LOBÉLINE

Vérifiée sur 11 rats.

1^o ACTION DE LA LOBÉLINE SEULE.

a) *Dose* : 1 mmgr. pour 100 gr.

Nombre de rats étudiés : 1.

Respiration : accélération de 35 %.

Mort : 0.

Effets observés : contractures musculaires.

b) *Dose* : 2 mmgr. pour 100 gr. de poids.

Nombre de rats étudiés : 1.

Respiration : accélération de 24 %.

Mort : 0.

Effets observés : gêne respiratoire, agitation, contractures

c) *Dose* : 4 mmgr. pour 100 gr. de poids.

Nombre de rats étudiés : 1.

Respiration : accélération de 75 %.

Mort : 0.

Effets observés : agitation extrême, contractures.

2^o ASSOCIATION LOBÉLINE-EVIPAN.

a) *Dose* : Evipan, 10 mmgr. Lobéline, 1 mmgr. pour 100 gr.

Nombre d'animaux étudiés : 1.

Respiration : d'abord accélération de 30 %
puis telle qu'elle devient incomptable.

Anesthésie : nulle.

Mort : 0.

Effets observés : coexistence de sommeil et contractures intenses.

b) *Dose* : Evipan, 20 mmgr. Lobéline, 2 gr. pour 100 gr.
Nombre d'animaux étudiés : 1.
Respiration : ralentie jusqu'à mort.
Anesthésie : complète.
Mort : 1.
Effets observés : agitation intense précédant, pendant 10 minutes, le sommeil.

3° ASSOCIATION LOBÉLINE-EVIPAN-MORPHINE.

- a) *Dose* : Evipan 10 mmgr. Morphine 2 mmgr. Lobéline 1 mmgr. %.
Nombre de rats étudiés : 1.
Respiration : ralentissement de 60 % en 1 heure, puis redevient normale en 2 heures.
Anesthésie : profonde.
Mort : 0.
Effets observés : sommeil prolongé pendant 5 heures.
- b) *Dose* : Evipan 10 mmgr. Morphine 2 mmgr. Lobéline 2 mmgr.
Nombre d'animaux étudiés : 1.
Respiration : ralentie de 60 %.
Anesthésie : complète.
Mort : 0.
Effets observés : sommeil prolongé plus de 3 heures.
L'absence d'effet antagoniste nous a fait essayer une dose beaucoup plus élevée, mortelle, de lobéline à elle seule.
- c) *Dose* : Evipan, 10 mmgr. Morphine, 2 mmgr. Lobéline, 10 mmgr.
Nombre de rats étudiés : 4.
Respiration : 3 cas : 1) ralentissement immédiat de 35 et 45 %;
2) accélération jusqu'à mort.
3) d'abord accélération de 65 et 85 %, puis ralentissement de 60 % jusqu'à mort.
Anesthésie : complète, que la respiration soit ou non accélérée.
Mort : 3/4.

Ici, on voit l'action de la lobéline traduite par une accélération respiratoire, mais 4 animaux sur 3, meurent.

Résultats

Pas d'action d'une dose faible ou moyenne. Action antagoniste respiratoire, s'il y a une forte dose de Lobéline, mais aucune action sur l'intensité de l'anesthésie, ni sur la durée du sommeil, ni sur la toxicité.

III. — ACTION DE LA STRYCHNINE

Vérifiée sur 8 rats

L'antagonisme strychnine-barbituriques ayant été, à maintes reprises, étudiée, nous n'avons pas répété ici les tests de toxicité de la strychnine seule, qui sont connus.

1^o ASSOCIATION STRYCHNINE-EVIPAN

a) *Doses* : Evipan : 10 mmgr., Strychnine : 0,50 mmgr. pour 100 gr.

Nombre de rats étudiés : 2 sur tests d'Evipan.

Respiration : d'abord diminuée de 13 et 20 %, puis accélérée jusqu'à 35 %.

Anesthésie : 0.

Mort : 2/2.

Effets observés : Hyperreflectivité, soubresauts, contractions intenses.

b) *Doses* : Evipan : 20 mmgr., Strychnine : 0,50 mmgr. pour 100 gr.

Nombre de rats étudiés : 2.

Respiration : accélérée de 40 et 60 %.

Anesthésie : 0.

Mort : 2/2.

Effets observés : Soubresauts, hyperreflectivité, secousses cloniques, contractions.

2^o ASSOCIATION STRYCHNINE-EVIPAN-MORPHINE.

a) *Doses* : Evipan, 10 mmgr. Morphine, 2 mmgr. Strychnine, 0,05 mmgr. pour 100 gr.

Nombre de rats étudiés : 2.

Respiration : ralentie jusqu'à mort.

Anesthésie : complète.

Mort : 2/3.

Effets observés : aucun signe d'intoxication strychnée.

b) *Doses* : Evipan, 10 mmgr. Morphine, 2 mmgr. Strychnine, 0,10 mmgr.

Nombre de rats étudiés : 2.

Respiration : accélérée de 0 à 20 %, puis ralentie de 40 à 60 %.

Anesthésie : complète.

Mort : 0.

Effets observés : coexistence d'anesthésie complète avec contractures ; pas de réduction de la durée du sommeil.

Résultats

On assiste dans la première série d'expériences Evipan-Strychnine, d'abord à l'action antagoniste de la strychnine sur les effets respiratoires et anesthésiques de l'Evipan. Puis celui-ci étant très rapidement détruit, l'intoxication strychnée évolue ensuite librement et se montre toujours mortelle.

L'antagonisme de la strychnine vis-à-vis de l'intoxication par l'association morphine-évipan est mise en évidence. Mais dans ces expériences, la strychnine agit essentiellement sur les phénomènes respiratoires, alors que ni l'action anesthésique ni sa durée ne sont diminuées.

Et comme dans l'association avec la coramine, il se produit une alternance des effets anesthésiques et des effets convulsivants.

IV. — ACTION DU CHARBON

Étudiée sur 15 rats

1^o ASSOCIATION CHARBON-EVIPAN.

Injecté par voie intra-péritonéale.

a) *Doses* : Evipan, 10 mmgr. Charbon, 1 cc. pour 100 gr.

Nombre de rats étudiés : 1.

Respiration : accélérée, puis légèrement ralentie.

Anesthésie : moyenne.

Mort : 0.

Effets observés : sommeil 1 heure, identique à une même dose d'Évipan seul.

Ici, pas de modification à la courbe normale.

b) *Doses* : Évipan, 20 mmgr. Charbon, 1 cc. pour 100 gr.

Nombre de rats étudiés : 1.

Respiration : ralentie de 25 % jusqu'à mort.

Anesthésie : moyenne.

Mort : 1.

Effets observés : anesthésie plus légère et respiration moins ralentie que normalement.

c) *Doses* : Evipan, 40 mmgr. Charbon 1 cc.

Nombre d'animaux étudiés : 4.

Respiration : ralentie jusqu'à mort pour 3 rats et de 63 % pour le 4^e.

Anesthésie : totale.

Mort : 3/4.

2^o ASSOCIATION CHARBON-ÉVIPAN-MORPHINE.

a) *Doses* : Evipan, 10 mmgr. Morphine, 2 mmgr. Charbon, 1 cc. pour 100 gr.

Nombre de rats étudiés : 7.

Respiration : diminuée de 75 à 85 % et mort.

Anesthésie : toujours complète.

Mort : 1/7.

Résultats

L'action du charbon n'a pas été mise en évidence.

ANESTHÉSIIQUES LOCAUX

I. — ACTION DE LA COCAINE

Vérifiée sur 6 rats.

1^o COCAINE SEULE

a) *Dose* : Cocaïne, 10 mmgr. pour 100 gr. de poids.

Nombre de rats étudiés : 1.

Respiration : accélérée de 52 %.

Mort : 0.

Effets observés : agitation, excitation, hyperréflexivité.

2^o ASSOCIATION COCAINE-EVIPAN

a) *Doses* : Evipan, 10 mmgr. Cocaïne, 10 mmgr. pour 100 gr.

Nombre de rats étudiés : 1.

Respiration : ralentie de 66 %, très gênée.

Anesthésie : complète.

Mort : 0.

Effets observés : 1^o l'anesthésie étant presque complète, on observe encore soubresauts et secousses musculaires ;

2^o puis période d'anesthésie totale, calme et,

3^o dès qu'elle diminue légèrement, l'agitation reprend avec convulsions.

Sommeil de 8 h. 30 et persistance pendant 4 heures, d'une agitation intense.

Devant ces effets contradictoires, nous avons repris les expériences, en faisant au préalable un test d'anesthésie à l'Evipan sur 4 rats :

b) *Doses* : Evipan, 20 mmgr. Cocaïne, 10 mmgr. pour 100 gr.

Evipan seul		Evipan-Cocaïne	
Respiration	Anesthésie	Respiration	Anesthésie
— 40 %	complète	— 50 %	profonde
— 32 »	profonde	+ 60 % et — 30 %	nulle
— 40 »	»	— 33 %	»
— 14 %	»	— 20 % et + 75 %	moyenne

Mort : 0.

Effets observés : hyperréflexivité, cris, agitation.

La durée du sommeil est la même.

Résultats

Effet antagoniste sur l'action anesthésique, sans effet sur le sommeil.

Action inconstante sur la respiration.

La toxicité de l'Evipan ne semble pas accrue par l'association simultanée de cocaïne.

II. — ACTION DE LA NOVOCAINE

Vérifiée sur 11 rats

1^o NOVOCAINE SEULE.

a) *Dose* : 20 mmgr. pour 100 gr.

Nombre de rats étudiés : 1.

Respiration : accélérée de 22 %, puis diminuée de 30 %.

Mort : 0.

Effets observés : agitation, excitabilité.

b) *Dose* : 40 mmgr. pour 100 gr.

Nombre de rats étudiés : 1.

Respiration : accélérée de 48 % ; demeure accélérée.

Mort : 0.

Effets observés : agitation violente, excitabilité.

2° ASSOCIATION EVIPAN-NOVOCAÏNE.

a) *Doses* : Evipan, 10 mmgr. Novocaïne, 20 mmgr. pour 100 gr.

Nombre de rats étudiés : 1.

Respiration : diminuée de 20 %.

Anesthésie : profonde, courte.

Mort : 0

Effets observés : excitation intense au début, puis calme et gêne respiratoire. Agitation post-anesthésique intense. Sommeil, 2 heures.

b) *Doses* : Evipan, 10 mmgr. Novocaïne, 40 mmgr. pour 100 gr.

Nombre de rats étudiés : 1.

Respiration : accélérée d'abord de 45 %, puis ralentie de 42 %.

Anesthésie : moyenne.

Mort : 0.

Effets observés : excitation très marquée avant le sommeil et au réveil.

Devant ces résultats incertains, d'accélération respiratoire, coïncidant plutôt avec une augmentation de la narcose qu'avec sa diminution, nous avons répété cette association après test d'Evipan sur les 4 rats utilisés :

c) *Doses* : Evipan, 20 mmgr. Novocaïne, 40 mmgr.

Evipan seul		Evipan-Novocaïne	
Respiration	Anesthésie	Respiration	Anesthésie
— 27 %	profonde	— 51 %	complète
— 20 »	moyenne	— 75 »	»
— 28 »	»	— 23 »	»
— 53 »	complète	— 35 »	»

Mort : 1 /4.

Effets observés : sommeil un peu allongé, mais hyperréflexivité très augmentée au début et à la fin. Pas d'effet

antagoniste ici : au contraire, les anesthésies sont plus profondes, les effets respiratoires plutôt plus marqués. Un rat meurt de l'association.

3^o ASSOCIATION EVIPAN-MORPHINE-NOVOCAINE

a) *Doses* : Evipan, 10 mmgr. Morphine, 2 mmgr. Novocaïne, 40 mmgr.

Nombre de rats étudiés : 3.

Respiration : ralentie de 55 à 65 %.

Anesthésie : toujours complète.

Mort : 1/3.

Effets observés : l'un d'entre eux ne dort que 2 heures, le 2^e plus de 8 heures, le 3^e meurt.

Résultats

Il n'y a jamais d'antagonisme respiratoire ni de diminution d'effets anesthésiques, ni de raccourcissement de la durée du sommeil.

L'association paraît toxique, augmentant les effets respiratoires et anesthésiques, et se montrant mortelle dans 2/7 des cas.

RAPPORTS ENTRE LA NARCOSE ET LES POISONS VÉGÉTATIFS

I. — Action des excitants du sympathique

I. — ACTION DE L'ADRÉNALINE

Vérifiée sur 17 rats

1^o ADRÉNALINE SEULE

a) *Dose* : 0 mmgr. 2 pour 100 gr.

Nombre de rats étudiés : 2.

Respiration : accélérée de 10 et 33 %.

Mort : 0.

Effets observés : exophtalmie.

2^o ASSOCIATION EVIPAN-ADRÉNALINE

a) *Doses* : Evipan, 10 mmgr. Adrénaline, 0 mmgr. 2 pour 100 gr.

Nombre de rats étudiés : 2.

Respiration : accélérée de 23 % ou inchangée.

Anesthésie : nulle.

Mort : 0.

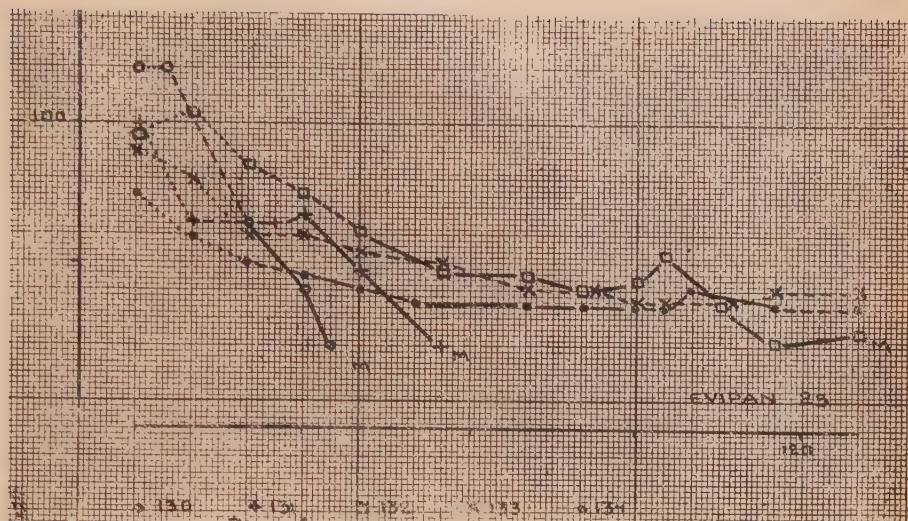
Effets observés : ne dorment pas, ou quelques minutes. Résultat nettement antianesthésique, sans action respiratoire évidente.

b) *Doses* : Evipan, 20 mmgr. Adrénaline, 0 mmgr. 2 pour 100 gr.

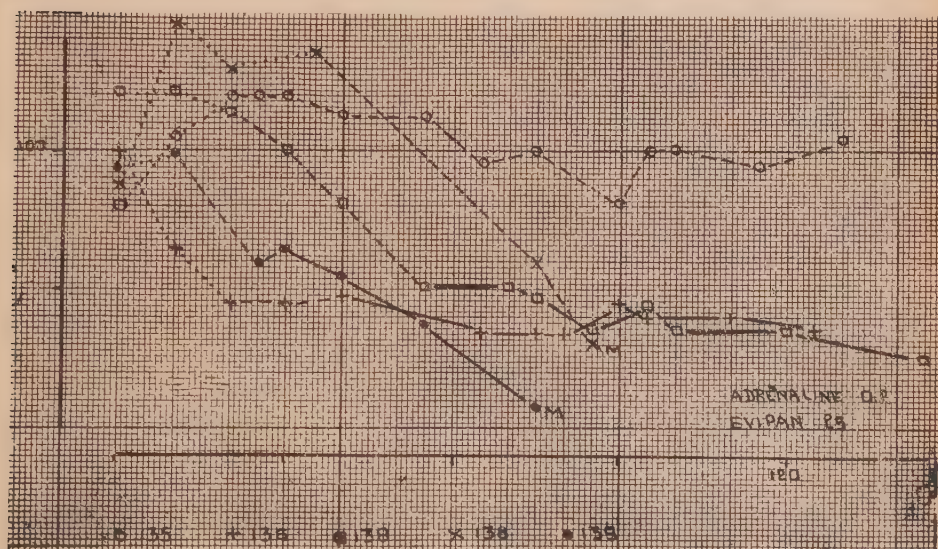
Nombre de rats étudiés : 1.

Respiration : d'abord accélérée de 25 %
puis diminuée de 25 %

Fig. 9.



Graph. 2. Effets de l'Evipan sur le rythme respiratoire du Rat. Evipan 0,025 gr. par 100 gr. de poids.



Graph. 3. Effets de l'Association Adrénaline-Evipan sur le rythme respiratoire du Rat.

Adrenaline 0,002 gr., Evipan 0,025 gr. pour 100 gr. de poids.

Anesthésie : retardée de 1 heure dans son installation, moyenne, courte.

Mort : 0.

Effets observés : sommeil apparaissant plus tardivement.

c) *Doses* : Evipan, 20 mmgr. Adrénaline, 0 mmgr. 4 pour 100 gr.

Nombre de rats étudiés : 1.

Respiration : d'abord accélérée de 30 %, puis ralentie jusqu'à mort.

Anesthésie : tardive à s'installer : 35 minutes, puis complète.

Mort : 1 /1.

Effets observés : L'Evipan n'empêche pas la toxicité de l'adrénaline.

d) *Doses* : Evipan, 25 mmgr. Adrénaline, 0 mmgr. 2.

Nombre de rats étudiés : 5.

Respiration : dans 1 cas, accélérée de 33 %, reste accélérée dans 2 cas, accélérée de 86 % et 10 %, diminue ensuite jusqu'à la mort.

dans 2 cas, ralentissement sans accélération au début, avec mort dans 1 cas.

Anesthésie : nulle dans 1 cas, complète dans tous les autres cas, mais dont l'installation est toujours retardée de 45 minutes environ.

Mort : 3 /5.

Effets observés : sommeil retardé dans son établissement. Graphiques n° 2 et 3, fig. 9.

3° ASSOCIATION ADRÉNALINE-EVIPAN-MORPHINE.

a) *Doses* : Evipan, 10 mmgr. Morphine, 2 mmgr. Adrénaline, 0 mmgr. 2.

Nombre d'animaux étudiés : 7.

Respiration : 3 sortes d'effets :

Dans 1 cas, accélération 65 %, reste accélérée.

Dans 2 cas, accélération de 25 % à la 20^e minute, mais ralentissement de 30 et 45 %.

Dans 4 cas, ralentissement instantané de 90 et 95 % dont 3 meurent.

Anesthésie : 1^{er} cas, anesthésie complète retardée pendant 1 heure.

2^e cas, anesthésie nulle ou légère.

3^e cas, anesthésie d'emblée totale.

Mort : 3 7.

Effets observés : dans les cas où les rats ne sont pas anesthésiés, on voit coïncider exophtalmie et catatonie.

Résultats

Après avoir éliminé les cas de mort brusque, montrant qu'il n'y a pas d'antagonisme entre l'action toxique de l'un ou l'autre des produits, dans les autres cas, l'association d'adrénaline empêche une dose somnifère de provoquer le sommeil et empêche une dose anesthésique de provoquer la narcose : de toute façon, elle retarde au moins du double l'installation du sommeil ou de l'anesthésie.

L'adrénaline, seule, n'a que peu d'action respiratoire ; associée à l'Evipan, elle n'en a pas de façon constante, même dans les cas où elle empêche le sommeil ou l'anesthésie.

Ceci tendrait à prouver que l'adrénaline n'agit pas seulement par augmentation du métabolisme, entraînant une destruction plus rapide de l'Evipan. On constate, en effet (graphique 3) que l'action de l'adrénaline est brève et qu'une fois terminée, reprennent les effets d'une anesthésie normale, peu modifiée.

II. — ACTION DE L'EPHÉDRINE

Vérifiée sur 25 rats

1^o EPHÉDRINE SEULE

a) *Dose* : Ephédrine, 100 mmgr. pour 100 gr.

Nombre de rats étudiés : 4.

Respiration : accélérée de 45 % en 1/2 heure,
accélérée de 100 % en 1 heure.

Mort : 0.

Effets observés : exophtalmie, tremblement, agitation.

2° ASSOCIATION EPHÉDRINE-EVIPAN

a) *Doses* : Evipan, 10 mmgr. Ephédrine, 10 mmgr. pour 100 gr.

Nombre de rats étudiés : 5.

Respiration : 1 fois d'abord accélérée de 10 %, puis ralentie de 30 %, puis accélérée de 34 %.

1 fois accélérée de 50 %.

3 fois ralentie de 30 à 50 %.

Anesthésie : dans les 2 cas d'accélération respiratoire : sommeil retardé de 20 minutes et anesthésie légère

dans les cas de ralentissement respiratoire, anesthésie aussi profonde que sans éphédrine.

Mort : 0.

Effets observés : 3 rats meurent 3 jours plus tard, avec persistance d'exophtalmie et d'agitation.

Résultats

Pas d'effet net sur l'anesthésie. Effets respiratoires inconstants. Mort avec symptômes d'intoxication par l'éphédrine.

3° ASSOCIATION EPHÉDRINE-MORPHINE

a) *Doses* : Ephédrine, 10 mmgr. Morphine, 2 mmgr. pour 100 gr.

Nombre de rats étudiés : 2.

Respiration : accélérée de 36 à 76 %.

Mort : 0.

Effets observés : exophtalmie considérable, excitation et agitation. Pas de catatonie.

4° ASSOCIATION EPHÉDRINE-EVIPAN-MORPHINE

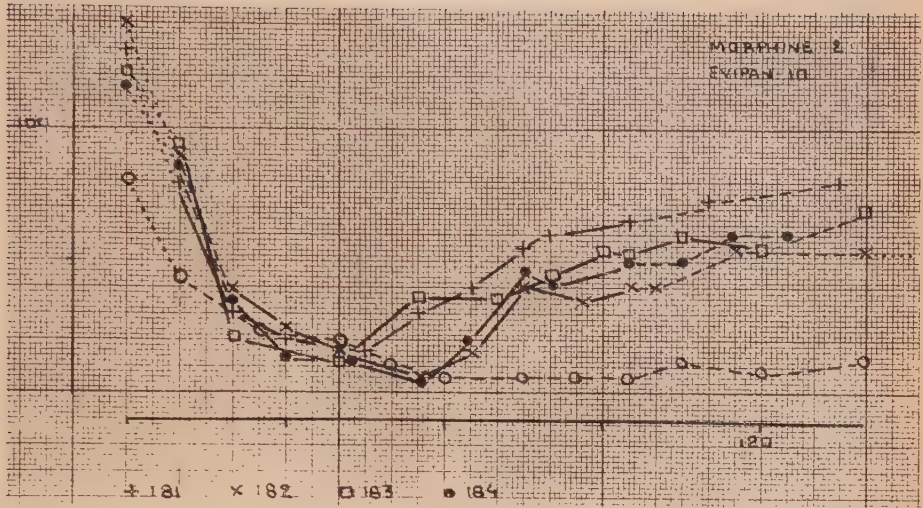
a) *Doses* : Evipan, 10 mmgr. Morphine, 2 mmgr. Ephédrine 10 mmgr.

Nombre de rats étudiés : 6.

Respiration : 1 fois accélérée de 25 %.

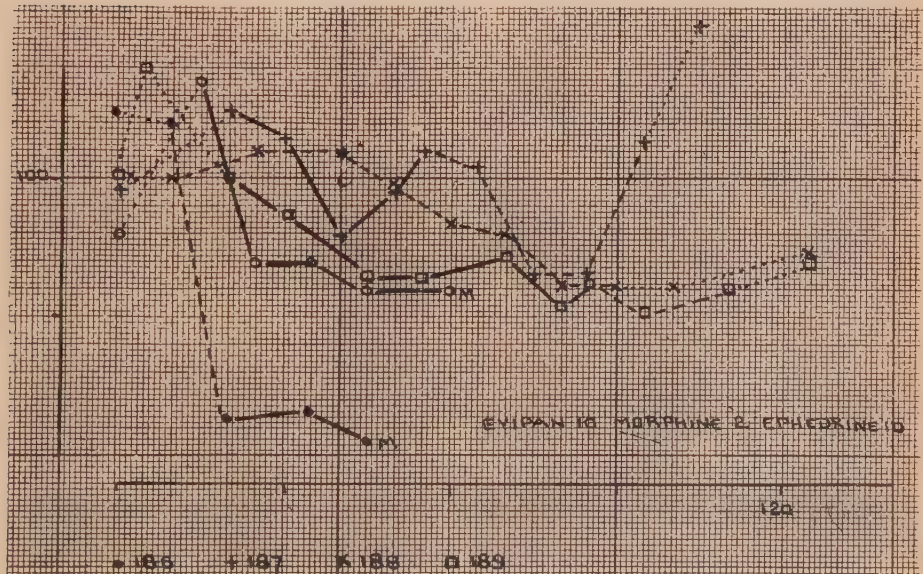
4 fois d'abord accélérée de 15 à 75 %, puis

Fig. 10.



Graph. 4. Effets de l'Association Morphine-Evipan sur le rythme respiratoire du Rat.

Morphine : 0,002 gr. Evipan 0,010 gr. pour 100 gr. de poids.



Graph. 5. Effets de l'Association Ephédrine-Morphine-Evipan sur le rythme respiratoire du Rat.

Ephédrine : 0,010 gr. Morphine : 0,002 gr. Evipan : 0,010 gr. pour 100 gr. de poids.

ralentie de 30 à 45 %, et 1 fois jusqu'à mort,
1 fois ralentie jusqu'à mort.

Anesthésie : 3 fois complète, 2 fois légère, 1 fois nulle.

Mort : 2/6.

Effets observés : anesthésie retardée, exophtalmie intense, contractures, catatonie.

Graphiques nos 4 et 5.

Résultats

Action du même ordre que l'adrénaline, mais plus prolongée (voir graphiques 2 et 3) sur l'intensité de l'anesthésie et le ralentissement respiratoire. Mais l'action toxique tardive semble, comme avec l'adrénaline, plus accentuée.

II. — Paralysants du parasymphatique

I. — ACTION DE L'ATROPINE

Vérifiée sur 16 rats

1° ATROPINE SEULE

Dose : Atropine, 1 mmgr. pour 100 gr.

Nombre de rats étudiés : 1.

Respiration : accélérée de 80 %.

Mort : 0.

2° ASSOCIATION ATROPINE-EVIPAN

a) *Doses* : Evipan, 10 mmgr. Atropine, 1 mmgr. pour 100 gr.

Nombre de rats étudiés : 2.

Respiration : 1 fois d'abord accélérée de 20 %, puis ralentie de 20 %.

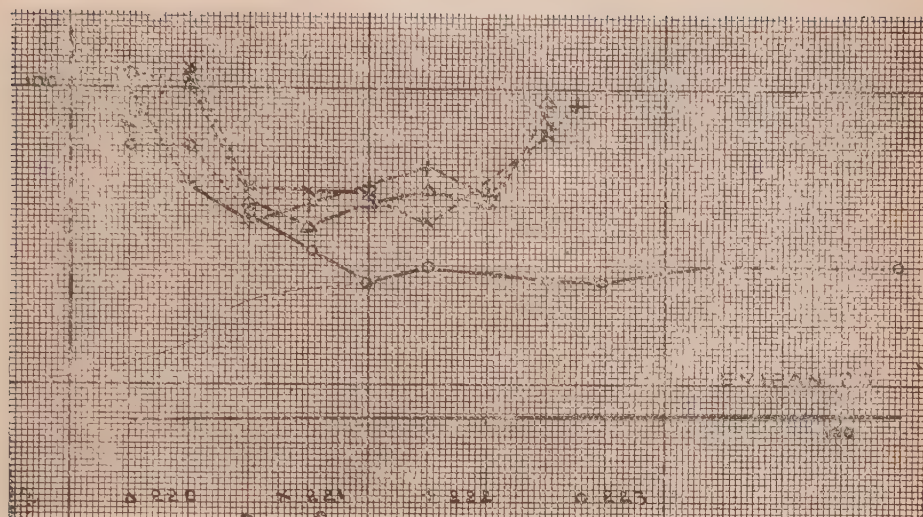
1 fois ralentie de 15 %.

Anesthésie : nulle.

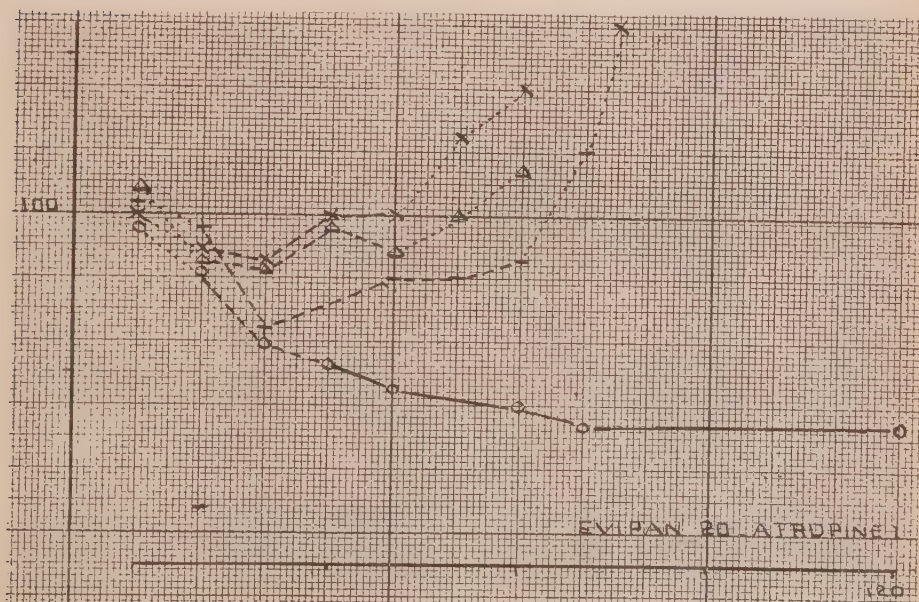
b) *Doses* : Evipan 20 mmgr. Atropine 1 mmgr. pour 100 gr.

Nombre de rats étudiés : 5, dont 4 sur tests d'Evipan.

Fig. 11.



Grap. 6. Effets de l'Evipan sur le rythme respiratoire du Rat. Evipan : 0,020 gr. pour 100 gr. de poids.



Grap. 7. Effets de l'Association Atropine-Evipan sur le rythme respiratoire du Rat.

Atropine : 0,001 gr., Evipan : 0,020 gr. pour 100 gr. de poids

Evipan seul		Evipan-Atropine	
Respiration	Anesthésie	Respiration	Anesthésie
— 40 %	profonde	— 20 %	nulle
— 35 »	moyenne	— 14 »	»
— 40 »	profonde	— 30 % et + 60 %	moyenne
— 55 »	complète	— 55 »	profonde

Mort : 0.

Graphiques : n^{os} 6 et 7.

c) *Doses* : Evipan, 25 mmgr. Atropine, 1 mmgr. pour 100 gr.

Nombre de rats étudiés : 5.

Respiration : ralentie de 45 à 90 %.

Anesthésie : 3 fois complète, 1 fois profonde, 1 fois moyenne.

Mort : 0.

Ici, dose d'Evipan trop forte ; l'atropine est sans action, mais pas de mort.

3^o ASSOCIATION ATROPINE-EVIPAN-MORPHINE

a) *Doses* : Evipan, 10 mmgr. Morphine, 2 mmgr. Atropine, 1 mmgr. pour 100 gr.

Nombre de rats étudiés : 2.

Respiration : 1 fois ralentie de 70 %.

1 fois accélérée de 70 %, puis ralentie de 75 %.

Anesthésie : 1 fois complète,

1 fois retardée d'une heure,

puis complète.

Mort : 0.

b) *Doses* : Evipan, 10 mmgr. Morphine, 2 mmgr. Atropine, 2 mmgr.

Nombre de rats étudiés : 1.

Respiration : ralentie de 75 %.

Anesthésie : complète.

Mort : 0.

Résultats

L'association d'atropine montre un antagonisme res-

piratoire et anesthésique qui ne se manifeste plus avec une dose trop forte d'Evipan ou l'association de morphine.

Pourtant l'action antitoxique est certaine, car on ne constate pas de mort chez les 16 rats ayant reçu de l'atropine.

III. — Action des paralysants du sympathique

1. — ACTION DU DIETHYLAMINOMÉTHYLBENZODIOXANE (883 F.)

Vérifiée sur 4 rats

1^o ASSOCIATION EVIPAN — 833 F.

a) *Doses* : Evipan, 10 mmgr. (833 F). 20 mmgr. pour 100 gr.

Nombre de rats étudiés : 4 sur tests d'Evipan.

Evipan seul		Evipan — 833 F.	
Respiration	Anesthésie	Respiration	Anesthésie
— 25 %	nulle	+ 20 % et — 45 %	complète
— 18 »	»	— 20 %	profonde
— 20 »	»	+ 20 % et — 33 %	»
— 10 »	moyenne	— 30 %	moyenne

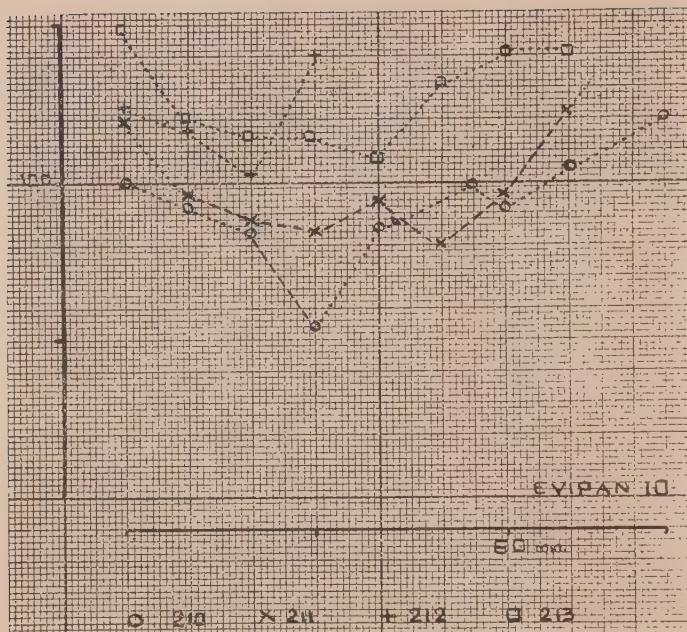
Mort : 0.

Graphiques n^{os} 8 et 9.

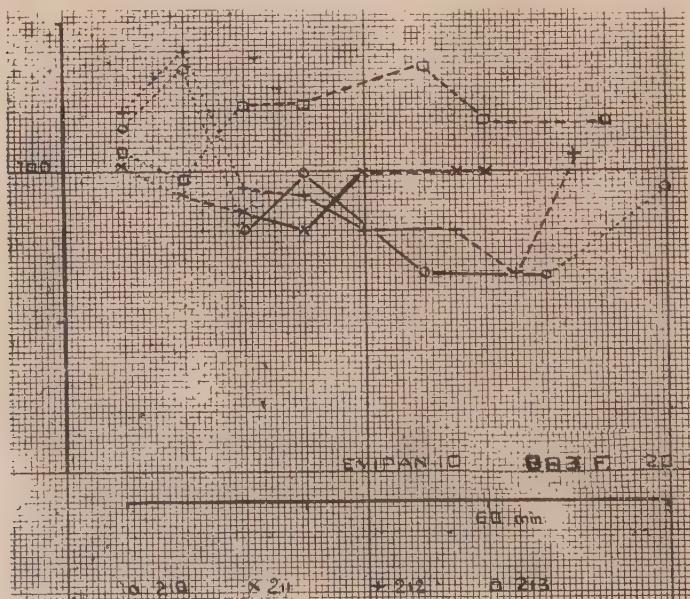
Résultats

On constate d'abord une exagération des effets respiratoires de l'Evipan seul : accélération, puis diminution du rythme, et une augmentation marquée de l'anesthésie, alors que le sommeil est à peine prolongé.

Fig. 12.



Grap. 8. Effets de l'Evipan sur le rythme respiratoire du Rat.
Evipan : 0,010 gr. pour 100 gr. de poids (Test).



Grap. 9. Effets de l'Association Diéthylaminométhylbenzodioxane (883 F).
Evipan sur le rythme respiratoire du Rat.

Diéthylaminométhylbenzodioxane : 0,020 gr. Evipan : 0,010 gr. pour 100 gr. de poids.

IV. — Action des excitants du parasymphatique

Vérifiée sur 6 rats.

I. — ACTION DE L'ÉSÉRINE

1^o ESÉRINE SEULE.

a) *Dose* : Ésérine, 2 mmgr. pour 100 gr.

Nombre de rats étudiés : 1.

Respiration : 0.

Mort : instantanée.

b) *Dose* : Ésérine, 0 mmgr. 5 pour 100 gr.

Nombre de rats étudiés : 1.

Respiration : ralentie de 25 %.

Mort : 0.

2^o ASSOCIATION EVIPAN-ÉSÉRINE

a) *Doses* : Evipan, 10 mmgr. Ésérine, 0 mmgr. 5 pour 100 gr.

Nombre de rats étudiés : 5, dont 4 rats sur tests :

Evipan seul		Evipan-Ésérine	
Respiration	Anesthésie	Respiration	Anesthésie
— 40 %	moyenne	— 45 %	profonde
— 28 »	nulle	— 65 »	complète
— 35 »	»	— 45 »	profonde
— 28 »	nulle et pas de sommeil	mort	
		— 30 %	profonde

Résultats

Les effets de l'ésérine sur l'anesthésie à l'Evipan sont ici manifestes. On les constate sur l'anesthésie, qui est toujours beaucoup plus profonde, alors que la respiration n'est pas parallèlement aussi modifiée.

Cette action peut être même mortelle.

II. — ACTION DE LA PILOCARPINE

Vérifiée sur 12 rats

1^o PILOCARPINE SEULE

Dose : 1 mgr. pour 100 gr.

Nombre de rats étudiés : 3.

Respiration : ralentie de 20 à 68 %.

Mort : 0.

Effets observés : hémorragie conjonctivale, gêne respiratoire.

2^o ASSOCIATION PILOCARPINE-EVIPAN

a) *Doses* : Evipan, 10 mmgr. Pilocarpine, 1 mmgr. pour 100 gr.

Nombre de rats étudiés : 5 sur tests d'Evipan.

Evipan seul		Evipan-Pilocarpine	
Respiration	Anesthésie	Respiration	Anesthésie
Inchangée	nulle	mort en 25'	
— 28 %	»	mort en 23'	
+ 45 »	»	— 55 %	profonde
— 8 »	»	— 55 »	complète
+ 20 »	»	— 44 »	profonde

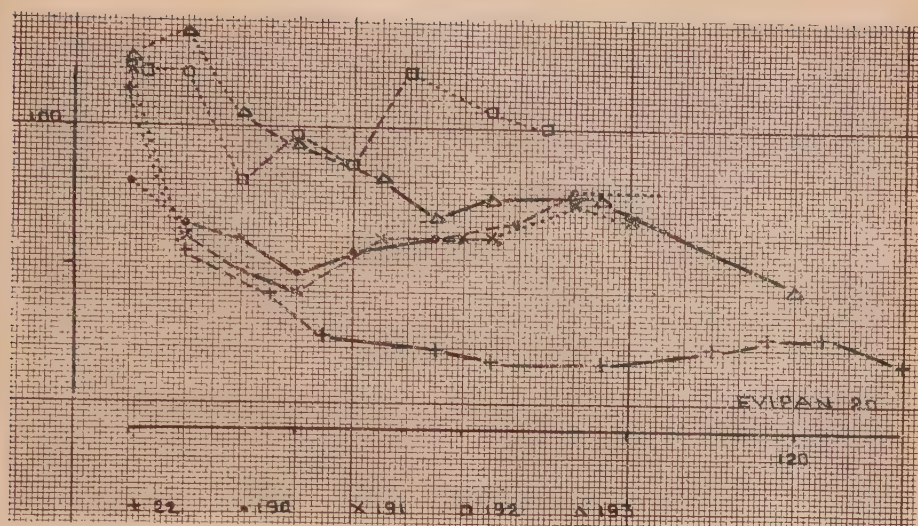
Effets observés : salivation intense.

b) *Doses* : Evipan, 20 mmgr. Pilocarpine, 1 mmgr. pour 100 gr.

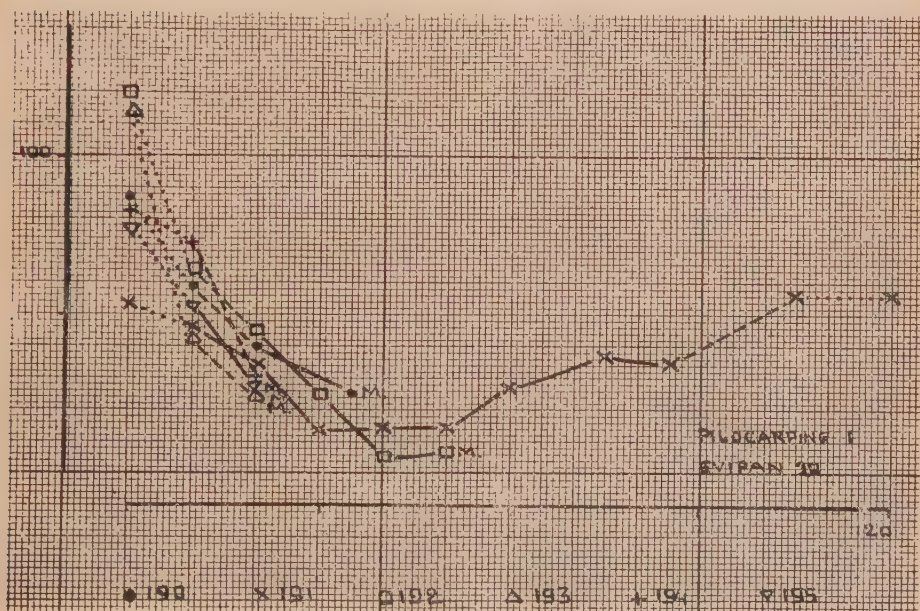
Nombre de rats étudiés : 4 sur tests d'Evipan.

Evipan seul		Evipan-Pilocarpine	
Respiration	Anesthésie	Respiration	Anesthésie
— 52 %	complète	mort en 40'	
— 63 »	profonde	— 76 %	complète
— 33 »	bulle	mort en 45'	
— 66 »	complète	mort en 25'	

Fig. 13.



Grap. 10. Effets de l'Évipan sur le rythme respiratoire du Rat.
Evipan : 0,020 gr. de poids (Test).



Grap. 11. Effets de l'Association Pilocarpine-Evipan sur le rythme respiratoire du Rat.

Pilocarpine : 0,001 gr., Evipan : 0,020 gr. pour 100 gr. de poids.

Effets observés : salivation intense.
Graphiques n° 10 et 11.

Résultats

L'action de la pilocarpine porte à la fois sur l'anesthésie qu'elle accroît considérablement et sur la respiration, qu'elle ralentit beaucoup plus que l'ésérine. Elle augmente également la toxicité de l'Evipan dans de fortes proportions : 5 rats sur 9 meurent alors qu'ils avaient survécu à l'Evipan administré seul.

Discussion

1° Action de la morphine

Déjà étudiée par LAUNOY et NICOLLE, l'association de la morphine aux dérivés barbituriques s'était montrée multiplier les effets respiratoires et toxiques.

Administré seul chez le rat, l'Evipan à la dose de 10 mmgr., ne produit qu'une diminution légère du rythme respiratoire ou même son accélération. A la dose de 20 mmgr., les effets respiratoires ne sont pas encore très marqués. La morphine, introduite seule chez le même animal, à des doses même relativement fortes : 20 mmgr., ne détermine qu'un ralentissement respiratoire faible et inconstant.

En adjoignant, à une injection de 10 mmgr. d'Evipan, des doses très minimes ($1/5$ et $1/20$ des doses qui, injectées seules ne sont pas mortelles) de morphine, on constate une diminution considérable de la fréquence respiratoire et un accroissement parallèle de la toxicité (fig. 8 et fig. 10 graph. 4).

Les effets anesthésiques de ces deux substances s'additionnent dans des proportions analogues à leurs effets respiratoires, et chez les différents animaux anesthésiés par un mélange de morphine et d'Evipan, on peut constater un parallélisme entre la profondeur et la durée du sommeil, d'une part, les troubles respiratoires, d'autre part.

Si la marge thérapeutique s'est vue diminuée par l'adjonction de la morphine à l'Evipan, cette association permet d'obtenir, cependant, une profondeur de narcose qu'on ne peut atteindre par l'administration d'Evipan seul.

2^o Action des convulsivants

Quand on a parlé tout d'abord de l'action de la *strychnine* dans les empoisonnements par les barbituriques, les auteurs américains, puis IDE, avaient entrevu là un antidotisme.

Antidotisme supposerait destruction ou annulation d'un toxique par l'autre. L'inconstance des résultats obtenus, la coexistence des deux intoxications, la mort survenant parfois malgré la thérapeutique antidote, ont réduit cette action à un antagonisme.

Antagonisme suppose, non plus suppression des effets, mais opposition, portant sur le même mécanisme, de deux actions inverses.

Or, d'après nos expériences, la *strychnine* ne paraît agir qu'à une dose convulsivante ; son action s'exercerait alors sur la tonicité respiratoire, entretenant celle-ci jusqu'à la destruction de l'anesthésique. C'est une thérapeutique en quelque sorte symptomatologique, ce n'est pas une thérapeutique antagoniste.

La *coramine*, en outre de son action excitante corticale, agirait sur les centres subthalamiques.

Or, nous avons vu qu'une dose faible n'empêche que rarement la chute du rythme respiratoire, n'a pas d'action inhibitrice sur l'anesthésie et ne modifie pas le sommeil. Dans ces conditions, la toxicité de l'Evipan n'est pas diminuée et il n'apparaît pas de signes d'intoxication par la *coramine*.

Une forte dose laisse ceux-ci apparaître, coïncidant avec une anesthésie moins profonde, et le maintient du rythme respiratoire. Toutefois, il n'y a aucune action sur la durée du sommeil.

Elle provoque donc une « résistance » à l'anesthésie par son action excitante corticale, avec action accélératrice sur les centres respiratoires, mais elle n'a pas d'action sur la durée du sommeil.

Ici encore, pas d'antagonisme vrai, et les animaux qui meurent succombent tantôt à l'Evipan, tantôt à la *coramine*.

La *lobéline* serait un excitant électivement bulbaire.

Les résultats obtenus montrent qu'une petite dose d'Evipan et une dose faible de *lobéline* permettent la coexistence

des actions des deux produits ; sommeil, contractures, accélération très marquée du rythme respiratoire. Si l'on augmente à la fois la dose d'Evipan et la dose de lobéline, la mort survient, avec un ralentissement respiratoire progressif.

Quand on essaie l'action de la lobéline sur l'association morphine-évipan, on n'obtient aucun effet ni sur la respiration, ni sur la profondeur de l'anesthésie, ni sur la durée du sommeil, si l'on augmente la dose de lobéline, l'action respiratoire se manifeste, mais l'animal meurt.

On n'obtient donc, dans aucun cas, d'autre effet qu'une action respiratoire.

Les excitants encéphaliques bulbaires et médullaires se montrent donc impuissants, dans tous les cas, à empêcher l'action somnifère et l'anesthésie n'est qu'irrégulièrement diminuée.

Si l'on augmente les doses de ces produits, la mort devient plus fréquente, avec coexistence de deux actions.

Seuls, les effets respiratoires de l'Evipan sont modifiés par ces excitants du tonus musculaire.

3^o Action des poisons du système nerveux végétatif.

Les excitants du sympathique exercent, vis-à-vis des effets de l'Evipan, une action antagoniste limitée.

Les effets respiratoires de l'Evipan sont retardés et diminués par l'injection d'adrénaline et, en même temps, l'on constate que la narcose met plus longtemps à s'établir et est moins prolongée.

L'antagonisme exercé par l'adrénaline diffère beaucoup de celui qu'exercent la strychnine, la coramine, la lobéline.

L'adrénaline agit sur le sommeil, alors que l'action des poisons convulsivants ne s'exerce pas ou peu sur la narcose, mais se manifeste plus électivement sur les effets respiratoires du barbiturique.

Il faut, de plus, constater que si les poisons convulsivants sont susceptibles, dans certaines conditions du moins, de diminuer la toxicité de l'Evipan, ce ne semble pas être le cas des sympathicomimétiques, dont la toxicité paraît parfois s'ajouter. On a observé d'autre part, qu'une fois les effets de l'adrénaline disparus, la narcose était susceptible de s'établir chez les animaux traités, comme chez les témoins.

Il paraît donc difficile d'envisager ici la destruction de l'anesthésique par l'activation du métabolisme.

L'éphédrine possède une action analogue à celle de l'adrénaline, mais, comme on pouvait le prévoir, plus durable. L'effet antagoniste, vis-à-vis des effets de l'Évipan, se prolonge plus longtemps. Comme dans le cas précédent, la toxicité de l'Évipan n'est cependant pas diminuée, mais plutôt accrue. Les expériences les plus concluantes à cet égard et que nous rapportons ici (grap. 4 et 5) ont trait à des expériences exécutées avec l'association morphine-évipan.

La nature de l'antagonisme exercé par l'adrénaline, posait une série de problèmes théoriques, dont la discussion dépasserait le cadre de cette étude, mais que nous avons pourtant tâché d'aborder expérimentalement : nous avons recherché l'action que les autres poisons végétatifs pouvaient exercer sur la narcose à l'Évipan du rat ; et nous nous sommes proposé par là, en particulier, de déterminer ce qui, dans l'action de l'adrénaline, était imputable à son effet sur le tonus végétatif sympathique.

Les graphiques qui ont été joints aux protocoles d'expériences nous permettent de résumer ainsi nos conclusions :

Parmi les *paralysants du sympathique*, notre choix s'est porté sur une substance de synthèse récemment étudiée, le 383 F (*diéthylaminométhylbenzodioxane*). Les résultats montrent que cette substance produit un approfondissement de la narcose sans augmentation des troubles respiratoires, ni de la toxicité et sans prolongation du sommeil.

Inversement, *l'ésérine et la pilocarpine, excitants du parasympathique*, accroissent considérablement les effets, aussi bien narcotiques que respiratoires, et la toxicité de l'Évipan.

Enfin, *l'atropine, paralysant du parasympathique*, diminue la durée et la profondeur de l'anesthésie par l'Évipan, ainsi que ses effets respiratoires, raccourcit la durée du sommeil, et diminue la toxicité.

En résumé, si l'on ne considère que la durée et la profondeur de la narcose, on observe que les excitants du sympathique et les paralysants du parasympathique agissent dans le même sens comme analeptiques, alors que les para-

lysants du sympathique et les excitants du parasympathique agissent les uns et les autres en rendant plus profonde et plus durable l'anesthésie.

L'équilibre vago-sympathique semble donc bien jouer, dans l'établissement de la narcose, un rôle dans le sens que HESS a récemment indiqué, dans ses hypothèses sur le sommeil.

REMARQUE

Étant donnés les avantages qu'apporte dans la pratique chirurgicale l'administration d'un anesthésique par la voie intraveineuse et, d'autre part, les progrès considérables que représente l'Evipan sur tous les barbituriques jusqu'ici obtenus, il est à souhaiter qu'on parvienne au terme parfait dont l'Evipan n'est peut être encore qu'un échelon.

Il faudrait que l'action anesthésique proprement dite soit encore accrue sans qu'en soit prolongée la durée, tout en diminuant l'action sur les centres respiratoires. De plus, l'action somnifère, quoique déjà très réduite, demande à l'être davantage encore, car, si dans la majorité des cas, l'Evipan se montre un anesthésique suffisant, on se heurte parfois aux écueils suivants : impossibilité de compléter l'anesthésie sans risques d'incidents respiratoires et de prolongation inutile ou gênante du sommeil post-anesthésique.

Enfin, les dérivés barbituriques : amylalcoyls : gardénal, rutonal (phanodorme excepté) ayant moins que les autres dérivés dialcoyls : véronal, dial, soneryl, amytal, nembutal, d'action hyperréflexive et hypersensitive, il est à souhaiter que les chimistes puissent améliorer dans ce sens une acquisition nouvelle, qui deviendrait l'anesthésique idéal.

Les perfectionnements acquis pas à pas, et dont témoigne la longue série des dérivés malonylurés, ne permettent-ils pas cet espoir ?

CONCLUSIONS

1^o Par ses avantages et son innocuité quand il est judicieusement employé, l'Évipan mérite d'entrer dans la pratique courante de l'anesthésie de longue durée.

2^o Cependant, la variation extrême des sensibilités individuelles envers ce produit, peut, soit rendre mortelle une dose théoriquement anesthésique, soit provoquer des surdosages chez des sujets résistants.

3^o Dans des conditions d'anesthésie prolongée expérimentale :

a) L'Évipan n'altère pas les parenchymes hépatiques et rénaux et ne semble pas léser le parenchyme pulmonaire. Mais des lésions plus ou moins considérables des cellules nerveuses apparaissent dès que l'anesthésie détermine la mort. Cette constatation justifie l'origine indiscutablement organique des accidents provoqués par l'Évipan.

b) Les modifications physiologiques, déterminées par une anesthésie prolongée à l'Évipan, ne sont pas plus importantes qu'avec la plupart des anesthésiques généraux ; mais elles présentent les caractères spéciaux des barbituriques.

c) L'action anesthésique de l'Évipan est moins profonde que celle de l'éther ; elle est plus puissante que celle des autres anesthésiques barbituriques.

4^o L'action de l'Évipan est susceptible, expérimentale-

ment, de subir des modifications importantes par l'adjonction d'autres toxiques nerveux.

a) Elle est utilement accrue par les sédatifs, particulièrement par la morphine.

b) Elle est peu influencée par les excitants du système nerveux central : ceux-ci ne semblent avoir d'action que dans la thérapeutique des accidents, ils ne paraissent pas provoquer le réveil et ils peuvent se montrer parfois toxiques.

c) L'adjonction de certains anesthésiques locaux, semble entraîner un accroissement de la toxicité. Ils possèdent, cependant, une action sur la respiration et déterminent une certaine résistance à l'anesthésie.

d) Les excitants du sympathique et les paralysants du parasympathique réduisent la durée du sommeil et diminuent la profondeur de l'anesthésie. Les seconds ont, au cours de cette anesthésie, une action moins toxique que les premiers.

e) Les paralysants du sympathique accroissent l'action anesthésique de l'Evipan, alors que les excitants du parasympathique, tout en ayant cette même propriété, prolongent la durée de l'anesthésie et celle du sommeil.

5° L'anesthésie à l'Evipan doit être soumise aux règles suivantes :

a) L'Evipan ne doit pas être employé sans morphine préopératoire.

b) On ne doit jamais utiliser une dose proportionnée au poids, même pour la dose initiale. Toute anesthésie doit être réglable et gouvernable et demande, pour son maniement, une certaine expérience.

c) Si le sujet est résistant, l'anesthésie doit être complétée par l'emploi d'un anesthésique volatil, dont la dose sera très réduite, l'Evipan jouant le rôle d'anesthésique de base.

6° La technique de JENTZER est justifiée par la facilité de son administration, la souplesse de réglage qu'elle permet et par l'action propre du glucose.

7^o Par son innocuité vis-à-vis du cœur, du poumon et du rein, l'Évipan semble être l'anesthésique indiqué chez les malades atteints d'affections cardiaques ou pulmonaires. Il trouve son indication de choix dans la chirurgie rénale.

Mais, bon anesthésique en chirurgie générale, il ne nous a donné satisfaction ni en rhinologie, ni en laryngologie.

VU : *Le Doyen :*

ROUSSY

VU : *Le Président de Thèse*

FERNAND BEZANÇON

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

I. — ÉVIPAN

- ALBRECHT. — Evipan Natrium in der Hauspraxis. *Münch. Med. Woch.*, n° 28, p. 1129, **1935**.
- ALESSANDRI. — Narcose à l'Évipan sodique. *Bol. del Soc. Chirurg. de Chile*, t. XI, n° 6, **1933**.
- ANSCHÜTZ (W.). — Evipan Natrium im Rausch, und Kurz-Narkotikum. (Verhandlungen der deutschen Gesellschaft f. Chirurg., Berlin **1933**). *Arch. f. Klin. Chir.*, t. CLXXVII, th. II p. 716-734, et th. I p. 42 **1933** et in *Deuts. Med. Woch.*, t. LIX, vol. 1, n° 20, p. 792, **1933** et in *Med. Welt.*, n° 18, p. 638, **1933**.
- Intravenöse Kurz-und Rauschnarkose mit Evipan Natrium. *Zentrbl. f. Chir.*, t. LX, n° 23, p. 1361, **1933**.
- Evipan Natrium. *Zentrbl. f. Gynäk.*, t. LVII, n° 12, p. 674, **1933**.
- ARBASSIER. — Discussion communication Guy, in *Dauphiné Méd.*, n° 12, p. 298, **1933**.
- ARDELT. — Discussion rapport Christ. *Zentrbl. f. Gynäk.*, t. LVIII, n° 20, p. 1188-89, **1934**.
- ARENS (K.). — Zur Kurz und Basis Narkose mit Evipan Natrium. *Med. Klin.*, t. XXXI, n° 19, p. 621, **1935**.
- ARNAL (P.). — Considérations sur une nouvelle méthode d'anesthésie intraveineuse. *Cahiers de Prat. Méd. chir.*, n° 1, p. 27-44, **1934**.
- ARNOLD. — Discussion rapport Pauleit, *Zentrbl. f. Chir.*, t. LX, n° 40, p. 2380, **1933**.
- *ASTUNI. — Le comportement des composés sulfhydriques réducteurs dans la narcose expérimentale à l'Évipan sodique. *La Pratica Chirurg.*, n° 4, p. 3, **1934**.
- AUSSILLOUX. — L'anesthésie à l'Évipan en pratique chirurgicale. *Montpellier Méd.*, t. LXXXVIII, p. 1, **1935**.
- *BAETEN (G.). — Die Evipan-narkose im Dienst des Arztes der Allgemeinen Praxis *Vlaamsch. Geneeks. Tijdschr.*, n° 49, p. 974, **1934**.
- BAETZNER (W.). — Ueber eine neue intravenöse Narkose mit Evipan Natrium. *Deuts. Med. Woch.*, t. LIX, vol. 1, n° 2, p. 48-50, **1933**.
- BAETZNER (W.). — Discussion communication Steinbruck. *Zentrbl. f. Chir.*, t. LXII, n° 10, p. 595, **1935**.

NOTE. — Les références portant un * n'ont pu être vérifiées.

- BALTES. — Discussion communication Benthin. *Deuts. Med. Woch.*, t. LIX, n° 25, p. 983, 1933.
- *BANDLER (R.). — Evipan Natrium, ein neues Kurzarkotikum. *Zubin lekar.*, n° 12, p. 339, 1933.
- BARANGER (J.), BIRON (A.). — Un nouveau procédé d'anesthésie générale, *Bull. Méd. de l'Anjou et du Maine*, n° 7, p. 31-1934.
- *BARBERIS. — Anesthésie générale intra-veineuse. *Bol. del Soc. de Cirurg. de Rosario*, t. I, n° 4, 1934.
- BARNESLEY (A.). — Evipan sodium Narcosis. *Brit. Med. J.*, t. II, n° 3841, p. 329-30, 1934.
- BARTLAKOWSKI (J.). — Häufige Evipan-Narkosen bei einem septisch Kranken. *Zentrbl. f. Chir.*, t. LXI, n° 47, p. 2721-2722, 1934.
- BAUCKS (K.). — Erfahrungen mit der injizierbaren Evipan Natrium Narkose. *Zentrbl. f. Chir.*, t. LX, n° 6, p. 306-309, 1933.
- BAUEREISEN. — Discussion rapports Kustner-Schultz-Vogt. *Zentrbl. f. Gynäk.*, t. LVII, n° 48, p. 2877, 1933.
- BAUEREISEN. — Discussion rapport Vogt. *Zentrbl. f. Gynäk.*, t. LVIII, n° 7, p. 392, 1934.
- BAUMECKER (H.). — Evipan Natrium, eine neue Kurzarkose. *Zentrbl. f. Chir.*, t. LX, n° 9, p. 482-483, 1933.
- *BEAUX (A. R.). — Evipan Natrium in der kleinen und grossen Chirurgie. *Dia. Med.*, p. 637, 1935.
- BEAVER (A.). — The Scope of Evipan anaesthesia. *Proc. Roy. Soc. Med.*, vol. 27, n° 9, p. 1291, 1934.
- *BECK (W. C.). — Present States of anesthesia with sodium Evipan. *Anest. and Anal.*, n° 13, p. 215-216, 1934.
- *BECKER. — Ueber intravenöse Evipan-narkose. *Heß. Aerzteblatt*, n° 9, p. 104, 1933.
- *BENDLER. — *Stomat. Glasnik*, n° 1, p. 24, 1934.
- BENNEHOLD. — Ueber den Zustand des Evipan im Blut; zugleich Mitteilung einer Methode zum qualitativen Nachweis der Evipan in Patientenblut. (Bericht aus medizinisch. Gesellschaft. f. inn. Mediz.: Hamburg, 1934.) *Zentrbl. f. inn. Med.*, t. I, n° 22, p. 490, 1934.
- BENTHIN (W.). — Die jeweilige beste Narkoseart. *Deuts. Med. Woch.*, t. LIX, vol. 1, n° 23, p. 830, 1933.
- Die jeweilige angezeigte Narkoseart (Verein f. Wissenschaftliche Heilkunde Königsberg). *Deuts. Med. Woch.*, t. LIX, vol. I, n° 25, p. 983, 1933.
- BERBLINGER. — Discussion rapport Harms. *Münch. Med. Woch.*, n° 5, p. 184, 1934.
- *BERGEMANN. — *Beilage Z. Aerztebl.*, n° 6, 1934.
- BERTONE. — Discussion communication Canavero. *Bull. et Mem. de la Soc. Piemontaise de Chir.*, n° 16, p. 993, 1933.
- BERTRAND (I.), THIERRY (Fr.). — Lésions du système nerveux central dans l'intoxication expérimentale par l'Évipan sodique. *C. R. Soc. Biol.*, t. CXIX, n° 23, p. 837, 1935.

- DE BEULE (F.). — A propos d'anesthésie « record » et de chirurgie « éclair »
La Méd. d'Alsace-Lorraine, n° 10, 1934.
- * — Zur Rekordnarkose and Blitzchirurgie. *Liège Méd.*, n° 14, 1934 et
Liège Méd., n° 33, p. 668, 1934.
- BISCHLMAYER. — Die neue intravenöse Evipan-Kurzarkose. *Deuts. Zahn-
ärztl. Woch.*, t. XXXVI, n° 18, p. 429, 1933.
- BICHLMEYER. — Ueber Narkosetechnik mit Evipan. *Deuts. Zahnärztl.
Woch.*, t. XXXVI, n° 41, p. 980-83, 1933.
- BLAIR-GOULD (R.). — Evipan-sodium. *Brit. Med. J.*, vol. I, n° 3867, p. 850,
1931.
- BOCHEREAU (F.). — De l'Evipan Sodique considéré comme un anasthésique
complet. *Thèse Paris*, 1935.
- BODEN. — Asthma und Evipan. *Münch. Med. Wochs.*, t. LXXXI, n° 11,
p. 497, 1934.
- * — *Fortschr. der Therap.*, n° 12, p. 718, 1933.
- BOESCH. — Voir Ménégaux et Sécheyaye. *Journ. Chir.*, t. XLIV, n° 3,
p. 363, 1934.
- BOGETTI (M.). — (Discussion communication Canavero.) *Bull. della Soc.
Piemontese di Chir.*, n° 16, p. 993, 1933.
- Equilibri delle difese immunitarie nell'Anesthesia endovenosa con
Evipan (Rapport Congrès Turin, avril 1935) in *Giorn. di Anal.*, t. I,
n° 2, p. 227-239, 1935.
- BOIT (H.). — Die Kombination von Skopolamin-Dilaudid mit örtlicher
Betäubung und mit Evipan-Kurtznarkose bei mittleren und grossen
Operationen. *Zentrbl. f. Chir.*, t. LXI, n° 28, p. 1662-1663, 1934.
- BOIT (H.). — (Discussion rapport Benthin.) *Deuts. Med. Woch.*, t. LIX,
vol. 1, n° 25, p. 983, 1933.
- BOR, STORM (C. J.). — On Evipan Sodium narcosis. *Mededel. v. d. dienst
d. Volksgezondh. in Nederl. Indië*, n° 24, 1935.
- BORCHARDT (M.). — Ueber die somnator-somnaethyl bzw. Evipan Natrium
Narkose *Zahnärztl. Rundsch.*, t. XLII, n° 40, p. 1728-29, 1933.
- BOREY (Fr.). — Trois cent vingt-cinq anesthésies à l'Évipan sodique par
voie intraveineuse, pratiquées en chirurgie coloniale (rapport Monod).
Bull et Mém. Soc. Nat. Chir., t. LXI, n° 10, p. 396, 1935.
- *BORJAS (A.). — Ueber die chirurgische Behandlung der Krankheit von
Basedow. *Bol. Hosp.*, n° 36/37, p. 413, 1935.
- BOUCHERY. — *Vlaamsh Geneesk. Tijdschr.*, n° 3, p. 51, 1934.
- BOURNE. — An estimate of the usefulness of some of the newer anaes-
thetics in practice. *Canad. Med. Ass. J.*, t. XXXI, p. 44-47, 1934.
- BRAMMER. — Unsere bisherigen Erfahrungen mit rektalen Dammerschlaf-
methoden. *Schmerz Nark. Anaest.*, n° 2, p. 45, 1935.
- BRANDEN Van den (F.). — La narcose à l'Évipan sodique pour la prosta-
tectomy (Communication 34^e. Congrès Français Urol.) in *Journ. d'Urol.*,
t. XXXVIII, n° 6, p. 541, 1934.
- *BRANDSTRUP (U.), OSHER. — *Ugeskr. f. Laeger*, n° 17, 1934.
- *BRANDSTRUP. — Évipan natrium. *Hospitalstid*, t. XL, n° 11 ou 15,
1934.

- BRÉCHOT (A.). — (Discussion rapport Desplas, Ducuing, Fabre.) *Bull. et Mém. Soc. Nat. Chir.*, t. II, n° 28, p. 1128-1135, **1934**.
- BRÉMOND (M.). — 12 cas d'anesthésie générale par l'Évipan intra-veineux in *Bull. et Mém. Soc. Chir., Marseille*, t. VIII, n° 2, p. 91, **1934**.
- BROCC (P.). — (Discussion Communication Desplas, Chevillon), in *Bull. et Mém. Soc. Nat. Chir.*, n° 11, p. 519, **1934**.
- Rapports Sicard et Duboucher, Megnin et Sarlin, in *Bull. et Mém. Soc. Nat. Chir.*, t. XL, n° 13, p. 573, **1934**.
- (Discussion Communication Le Lorier, Mayer), in *Bull. Soc. Obst. et Gyn.*, n° 5, p. 242, **1934**.
- *BROWN (R. A.), SORLEY (E. R.). — Evipan intravenous anesthesia in twenty cases; note on oral administration. *J. Roy. Nav. Med. Serv.*, t. XX, p. 251-256, **1934**.
- BRUCKNER. — Voir Franceschetti. *Schweiz. Med. Woch.*, n° 46, p. 1057, **1934**.
- BUD (G.). — Schmerzlinderung der Geburt durch intravenöse Narkosen bei gleichzeitiger intravenöser Wehenanregung. *Wien. Klin. Woch.*, n° 39, p. 1169, **1934**.
- Apparatus for intravenous injection in Evipan sodium anesthesia and for blood transfusion in operations and animal experiments in *Orosi Hetil*, t. LXXVIII, p. 16-17, **1934** et in *Schmerz Nark. Anaest.*, n° 6, p. 115-118, **1934**.
- Operations und Untersuchungen mit Armlehne zum neuen intravenösen Injektionsapparat. *Zentrbl. f. Gynäk.*, t. LVIII, p. 572-574, **1934**.
- BUENO (R. M.). — Einige Faelle intravenöser Narkose. *Arch. Assoc. Med. Hosp. Pirovano*, t. II, n° 3, p. 446, **1934**.
- *BUNJAN (J.). — Evipan in dental Surgery. *Publ. dent. serv. Gaz.*, n° 2, p. 63, **1933**.
- Evipan natrium. *Brit. Dent. J.*, n° 1, p. 23, **1934**, et n° 5, p. 97, **1934**.
- BURGESS (J. A.). — Evipan in venereal diseases. *Urol. Cutan. Review.*, n° 38, p. 866-867, **1934**.
- BURKE (E.). — Evipan sodium anaesthesia. *Brit. Med. J.* vol. 2, n° 3840, p. 285.
- BURKLE DE LA CAMP. — Ueber die Evipan Natrium Narkose. *Deuts. Zeits. f. Chir.*, t. CCXL, p. 453-456, **1933**.
- (Discussion communication Anschütz). *Arch. f. Klin. Chir.*, t. CLXXVII, th. I, p. 42, **1933**.
- CADENAS (F. M.). — Seringue pour anesthésie intraveineuse prolongée. *Anesth. et Anal.*, n° 3, p. 302, **1935**.
- CAFFIER (P.). — Ueber einige Besonderheiten der Kurznarkose Evipan-natrium in der Gynäkologie. *Schmerz, Nark. Anästh.*, n° 6, p. 49, **1933**.
- Intravenöse Schmerzausschaltung mit Evipan-natrium *Zentrbl. f. Gynäk.*, t. LVII, p. 978-987, **1933**.
- Klinische Erfahrungen bei der intravenösen Narkose mit Evipan-na-

- trium (Königsberg Verein f. wissenschaftliche Heilkunde). *Deuts. Med. Woch.*, t. LIX, n° 25, p. 983, **1933**.
- CAILLERET (A.). — Un nouveau procédé d'anesthésie générale par voie intra-veineuse. *Thèse, Paris*, **1934**.
- *CALTABIANO (R.). — La narcose par voie intra-veineuse: *Il Policlinico Seg. Pratica*, n° 49, p. 1933-1936, **1933**.
- *CAMPO (Del). — L'Évipan sodique en gynécologie. *La Méd. Thérap.*, t. XXVIII, n° 2, p. 874-875, **1934**.
- CANAVERO (G.). — Sull. anestesia endoveinosa con Evipan natrium. *Bol. e Mem. Soc. Piemonte di Chir.*, n° 16, p. 993- **1933**.
- CANGER (G.), RADICI (G.). — Recherche sull'azione di alcuni barbiturici sui processi deidrogenativi in vitro (Communication Congrès Turin, avril **1935**) in *Giorn. di Anest. e di Anal.*, t. I, n° 2, p. 275-280, **1935**.
- *CANTOLEON. — Cent cas d'anesthésie générale à l'Évipan. *O Practicos Iatros*, n° 12, p. 8, **1934**.
- CAPETTE. — Discussion communication Monod. *Bull. et Mém. Soc. Nat. Chir.*, t. XL, n° 6, p. 318, **1934**.
- *CARMAN (J. A.). — Évipan sodium. *East African Med. J.*, n° 11, p. 178-186, **1934**.
- *CARROL (G.). — Evipan sodium. *Urol. cutan. Review.*, p. 89, fév. **1935**.
- CASTILLO (A. J.). — El problema anestesia en cirugia general ; anestesia general per injeccion endovenosa de Evipan sodico. *Gaz. Med. de Caracas*, t. XLI, p. 209-213, **1934**.
- CASHELL (G. T. W.). — Evipan in ophtalmic surgery. *Brit. Med. J.* vol. 1, n° 3877, p. 900, **1935**.
- *DE CASTRO (B. R.). — L'anesthésie à l'Évipan sodique. *O Pantiatra*, p. 149, **1934**.
- *CEBALLOS (A.). — Évipan-natrium. *Catedra y clinica*, n° 1, **1935**.
- CHAMPY (C.), THIERRY (Fr.). — Lésions d'intoxication par l'Évipan Sodique. Conditions dans lesquelles elles se produisent. *C. R. Soc. Biol.* t. CXIX, n° 25, p. 1108-09, **1935**.
- CHANG. — Recent advances in anaesthesia with special reference to spinal and intravenous methods. *Chinese Med. J.*, t. XLVIII, p. 577-582, **1934**.
- CHAPERON (R. C.), PINON (M.). — Contribution à l'étude de l'anesthésie intraveineuse par l'Évipan sodique. *Phare Méd. de Paris*, n° 144, p. 355, **1934**.
- CHELLAPPA (E. S.). — Evipan sodium thirty cases. *Indian Med. Gaz.*, t. LXIX, n° 12, p. 685-87, **1934**.
- CHEYLAC (J.). — L'anesthésie générale à l'Évipan sodique en petite chirurgie pour les anesthésies de courte durée. *Thèse Bordeaux*, **1934**.
- CHRIST. — Einiges über Schmerzkämpfung und Geburtshilfe und Gynäkologie (Gynäkologische Gesellschaft Breslau, **1934**), in *Zentrabl f. Gynäk.*, t. LVIII, n° 20, p. 1188-89, **1934**.
- Narcosi prolungata per mezzo dell'Evipan (communication Congrès Turin, **1935**) in *Giorn. di Anest.*, t. I, n° 2, p. 192-194, **1935**.

- CIFUENTES. — La anestesia con el Evipan en cirugia urinaria. *La Med. Ibera*, t. I, p. 409-411, 1934.
- *CIPPOLINO (O.). — A propos du Pernocton et de l'Évipan sodique, comme anesthésiques de base. *Rif. Med.*, n° 2, 1934.
- *COFFIN (St.). — Evipan Natrium. *Brit. Dent. J.*, n° 1, p. 36, 1934.
- COLLET. — Evipan Natrium Narkose. *Geneesh. Tijdschr. Ned. Indië*, n° 11, p. 702, 1934.
- *CROSILLA. — Evipan in der gynakologie. *Magyar Nagygyógyász.*, n° 4, 1935.
- CUCULIZA (V. P.). — Contribution à l'étude de l'anesthésie générale par la voie intraveineuse. *Thèse Paris*, 1934.
- *CUEVA-BRANBILA (R.). — Einige Betrachtungen ueber die Aethernarkose. *Rev. Med. chir.*, p. 107, 1934.
- *DAGULF (H.). — Erfahrungen mit der Evipan Natrium Narkose. *Svenska. Lakartidningen*, t. XXXI, p. 553-559, 1934.
- DALLEMAGNE (M. J.). — Anesthésie et équilibre acide-base. *Anest. et Anal.*, vol. I, n° 2, p. 9, 1935.
- Contribution à l'étude pharmacodynamique de l'Évipan sodique. *J. de Chir. et Ann. Soc. Belge de Chir.*, n° 6, p. 42-52, 1935.
- Étude expérimentale de l'Évipan sodique sur le chien (Communication Congrès Bruxelles, juillet 1935). *J. Chir. et Ann. Soc. Belge chir.*, n° 7, p. 540-543, 1935.
- *DAMME (Von). — *Vlaamsh. Geneesk. Tijdschr.*, n° 3, p. 50, 1934.
- DANG-DSCHÉ. — Neuere Erfahrungen über die intravenöse Evipan Natrium Basisnarkose. *Schmerz Nark. Anaest.*, t. VII, p. 265-69, 1934.
- *DEBESA. — Anesthésie à l'Évipan sodique. *Rev. Española de Cirugía*, an. 16, n° 4, 1934 et in *Arch. Med. Cir. y Especial*, n° 5, 1934.
- DECKER (R.). — Evipan Natrium zur intravenösen Vollnarkose. *Münch. Med. Woch.*, t. LXXXI, p. 395-396, 1934.
- DEINHARDT (D.). — Evipan Natrium, ein neues intravenöses Kurz-und Basisnarkotikum. *Monatschr. f. Geb. u. Gynäk.*, n° 94, p. 52-55, 1933.
- Discussion rapports Kustner, Schultz, Vogt. *Zentralbl. f. Gynäk.*, t. LVII, n° 48, p. 2870-2878, 1933.
- *DELL'ORO, CARONES. — Anesthésie générale intra-veineuse. *Bol. del Soc. de Cirurg. de Rosario*, t. I, n° 4, 1934, et *Revist. Brasilia de Chir.*, an. 3, n° 7, 1934.
- DEMME (F.). — Welche Stellung nimmt heute die Lokalanästhesie im Rahmen der übrigen Anästhesiemöglichkeiten ein? *Wien. Klin. Woch.*, t. XLVII, n° 20, p. 638, 1934.
- DE MOOR (P.). — Voir Enderlé et De Moor. *Bull. C. R. Soc. Clin. Hip. Bruxelles*, n° 2; *J. de Chir., et Ann. Soc. Belge Chir.* n° 3, 1935.
- DESPLAS (B.). — A propos de l'Évipan. *Bull. et Mém. Soc. Nat. Chir.*, t. LXI, n° 16, p. 663-664, 1935.
- Rapport Ducuing-Fabre. *Bull. et Mém. Soc. Nat. Chir.*, n° 28, p. 1140, 1934.
- Discussion rapport Brœcq, Dubouche, Mégnin, Sarlin. *Bull. Soc. Nat. Chir.*, n° 13, p. 573, 1934.

- DESPLAS (B.). — Discussion rapport Monod, Borey, Schneyder *Bull. et Mém. Soc. Nat. Chir.*, t. LXI, n° 10, p. 408-411, 1935.
- DICKSONWRIGHT (A.). — Evipan Technique *Lancet*, n° 5827, p. 1040, 1935.
- DIETEL. — Der geburtshilfliche Dauerschlaf durch rectale Verabfolgung von Evipan. *Zentrbl. f. Gynäk.*, n° 4, p. 2003, 1935.
- DIETRICH (F.). — Antwort auf die Anfrage : Wie kann Evipan Natrium Narkose nach der Prengo liquidient werden ? *Med. Welt.*, n° 4, p. 136, 1934.
- *DIVRY, EVRARD. — Die experimentelle Barbitursaeure-Atonie *J. Belge Neurol. Psychiat.*, n° 3, p. 170, 1935.
- DÖDERLEIN. — Discussion rapport Wolff. *Münch. Med. Woch.*, t. I, n° 11, p. 440, 1933.
- Discussion communication Steinbruck. *Zentrbl. f. Chir.*, t. LXII, n° 10, p. 598, 1935.
- DÖRFLER. — Erfahrungen mit der intravenösen Evipan Natrium in Klein-krankenhaus und der allgemeine Praxis (communication « Gesellschaft. Chir. Berlin » et discussion rapport Anschutz). *Arch. f. Klin. Chir.* t. CLXXVII, th. II, p. 716-734 et th. I, p. 42, 1933 ; in *Deuts. Med. Woch.*, t. LIX, n° 20, p. 792, 1933 et in *Med. Welt.*, n° 18, p. 639, 1933.
- DOGLIOTTI (A. N.) *Trettato di anestesia, Torino*, 1935.
- DOMANIG. — Erfahrungen mit Evipan (Vereinigung der Chirurg. Wiens) in *Wien. Med. Wochens.*, n° 8, p. 218, 1934 et in *Zentrbl. f. Chir.*, n° 9, p. 517-524, 1934.
- DONATH. — Über die Verwendung von Evipan Natrium bei akuten Coronarverschluss. *Wien. Med. Woch.*, n° 29-30, p. 798, 1935.
- DÖRFLER. — Rapport « Bayerischen Gesellschaft München », 1933. *Münch. Med. Woch.*, n° 11, p. 439-440, 1933.
- DOSS. — Zur Behandlung von Narkosezwischenfällen. *Zentrbl. f. Chir.*, t. LXII, n° 16, p. 933, 1935.
- DOUGLAS (C. M.). — Evipan sodium in general Practice. *Brit. Med. J.*, vol. 1, n° 3384, p. 1233-1234, 1935.
- DOUTHWAITE (A. H.). — Evipan sodium in manipulative treatment of Sciatica. *Brit. Med. J.*, vol. 2, n° 3804, p. 1023-1024, 1933.
- DUBOUCHER, MEGNIN (J.), SARLIN. — Anesthésie par l'Évipan sodique intra-veineux. Emploi de la strychnine au cours de l'anesthésie et dans la période post-anesthésique (Rapport Brocq). *Bull. et Mém. Soc. Nat. Chir.*, t. LX, n° 13, p. 573-579, 1934.
- DUCUING (J.), FABRE (P. CH.). — Anesthésies à l'Évipan (Rapport Desplas) *Bull. et Mém. Soc. Nat. Chir.*, n° 28, p. 1140, 1934.
- *DUMEFF (V.). — La narcose à l'Évipan sodique intraveineux. *Bull. Soc. Bulgare de Chir.*, t. I, n° 2, 1934.
- DUVAL (P.). — Discussion communication Desplas-Chevillon. *Bull. et Mém. Soc. Chir.*, n° 11, p. 519, 1934.
- *DUYZINGS. — Erfahrungen mit einem intravenösen anzuwenderdenn Narkotikum : Évipan-Natrium. *Ned., tijdschr. v. Geneesk.*, t. LXXVII, n° 27, p. 3154-3157, 1933.

- *DZIEMBOWSKI. — *Nowiny. Lekar.*, n° 4, **1934**.
- *EERLAND. — *Gen. Tijdschr. Ned. Indie*, n° 2, p. 141, **1935**.
- EICHELER. — Erfahrungen mit dem neuen Schlafmittel Evipan, *Med. Welt.*, t. VII, n° 2, p. 52, **1933**.
- *ELIZALDE ALCIVAR. — La narcose à l'Évipan intraveineux. *Ernadol Dent.*, n° 3, p. 115, **1934**.
- EL MASRY (A.). — Évipan sodique, intravenous general anaesthetic. *J. Eryp. Med. Assoc.*, t. XVII, p. 645-650, **1934**.
- ELS. — Évipan Natrium Rausch-und Avertinnarkose, eine ideale gegenseitige Ergänzung, *Deuts. Med. Woch.*, t. LIX, n° 18, p. 684-686, **1933**.
- ENDERLÉ (P.), DE MOOR (P.). — Anesthésie rectale à l'Avertine et anesthésie intraveineuse à l'Évipan sodique. *Bull. et C. R. Soc. Clin. Hôp. Bruxelles*, n° 2, **1935**. *J. de Chir. et Ann. Soc. Bel. de Chir.*, n° 3, **1935**.
- ERNST (M.). — Evipan Natrium, ein neues Mittel zur intravenösen Allgemeinnarkose. *Münch. Med. Woch.*, t. LXXX, n° 4, p. 128-130, **1933**.
- ERNST (S.). — Ueber Kurznarkose mit Evipan Natrium., *Med. Zeits.*, n° 3, p. 66, **1935**.
- ESCH. — Discussion rapport Vogt. *Zentrbl. f. Gynäk.*, t. LVIII, n° 7, p. 392, **1934**.
- *FABIAN (A.). — O Narkose o Évipan natrium v. dermatologii. *Casopis Lekar. Ceskych.*, n° 37, p. 1041, **1934**.
- FAIRLIE (H. P.). — Anaesthesia in gynecology. *Proc. Roy. Soc. of Med.*, vol. 27, n° 2, p. 105-112, **1933**.
- FEATHERSTONE (H. W.). — Basal anaesthetic and allied substances; their use and misuse. *Brit. Med. J.*, vol. 1, n° 3816, p. 322-326, **1934**.
- *FEHMI. — Evipan Natrium. *Askeri schkiye*, t. V, n° 49, **1933**.
- FELDWEG. — Bei Asthma kein Evipan. *Münch. Med. Woch.*, t. LXXXI, n° 7, p. 257, **1934**.
- *FERRI. — L'anesthésie à l'Évipan sodique. *Att. Mém. del Soc. di Lombard. di Chirg.* vol. 2, n° 17, **1934**.
- FITZGERALD (G. H.). — New Intravenous anaesthesia; Evipan sodium, *Ind. Med. Gaz.*, t. LXIX, n° 2, p. 67-68, **1934**.
- *FLAMM. — Narcose intraveineuse à l'Évipan sodique (Communication Soc. Chirurgie Vienne), *Wien. Klin. Woch.*, n° 46, p. 1499, **1933**.
- FLECHTENMACHER (C.). — Bisherige Erfahrungen mit der intravenösen Kuznarkose mit Evipan Natrium. *Chujul Med.*, t. XV, n° 3, p. 161-162, **1934**.
- *FLOERÈS. — *Thèse Bucarest*, **1934**.
- FRANCESCHETTI. — Die Evipan Natrium Narkose bei Augenoperationen *Schweiz med. Woch.*, t. XLVI, p. 1057, **1934**.
- FREDET (P.). — Discussion Communication Desplas-Chevillon. *Bull. Mém. Soc. Nat. Chir.*, n° 11, p. 519, **1934**.
- FRATTINI (P. G.). — La nostra esperienza sull Evipan sodico (communication Congrès Turin, avril 1935) in *Giorn di Anest. e di Anal.*, t. I, n° 2, p. 213-217, **1935**.
- FRETWURST. — Evipan (Endorm) Ausscheidung mit dem Harn (Aerzte-Verein Hamburg 1933). *Klin. Woch.*, vol. 2, n° 33, p. 1309, **1933**.

- *FRETWURST. — *Mitt. f. d. Aerzte und Zahnärz. gross. Hamburg*, n° 16, p. 222, 1933.
- FRIEDMANN (E.). — Die Evipan Natrium Narkose in der grossen Chirurgie. *Der Chirurg.*, t. V, n° 9, p. 344, 1933.
- Ueber neuere Betäubungsarten bei Operationen und den Organen der Leibeshöhle. *Zentrbl. f. Chir.*, n° 20, p. 1154-1159, 1933.
- FRIGYESI (J.). — Vereinfachung der Lokalanästhesie bei gynäkologischen Laparatomen durch Zwischenschaltung einer Kurzen Evipan Narkose. *Zentrbl. f. Gynäk.*, t. LVIII, n° 42, p. 2468-2473, 1934.
- FRUCHAUD (H.). — L'anesthésie dans la chirurgie de la tuberculose pulmonaire. *Anesth. et Analg.*, vol. 4, n° 3, p. 291, 1935.
- L'anesthésie chirurgicale à l'Évipan sodique. *Arch. Med. Angers*, an. 39, n° 2, 1935.
- FRUND (H.). — Erfahrungen mit Evipannarkosen. *Der Chirurg.* t. V, n° 7, p. 249-252, 1933.
- FURH (R.). — Ueber Mittel und Wege zur Schmerzenshaltung in der Zahnheilkunde. *Zahnärz. Rundsch.*, t. XLII, n° 31, p. 1341-1347, 1933.
- Die neue Kurznarkose mit Evipan Natrium Einige miherfolge. *Deuts. Zahnärz. Woch.*, t. XXXVII, n° 11, p. 248, 1934.
- Die Gefahrenquote der Evipan Natrium Narkose. *Zahnärz. Rundsch.*, t. XLIII, n° 15, p. 576-579, 1934.
- *GARCIA (E.). — Ein neues Narkoticum von rascher Wirkung und kurzer Wirkungsdauer. *Revis. Milit.*, n° 6, p. 74, 1934.
- GASTEIGER (H.). — Ueber die Werwendung der Evipan Natrium Narkose in der Augenheilkunde, *Schmerz. Nark. Anast.*, t. VII, n° 2, p. 70-73, 1934.
- GAUTIER (J.). — Anesthésie intraveineuse à l'Évipan sodique. *Bull. et Mém. Soc. Nat. Chir.*, t. LX, n° 28, p. 1140-1144, 1934.
- GAUTHIER, — Un anesthésique général intra-veineux. Contribution à l'étude de l'Évipan sodique. *Gaz. Méd. France*, n° 3, p. 3, 1934.
- GAYET. — Discussion rapport Beccari. (*Assoc. des Phys.*, mai 1934). *Ann. de Phys.*, t. X, p. 937, 1934.
- *GIACOTTE (C.). — Die intravenöse Narkose. *Giorn. Med. Milit.*, n° 3, 1934.
- GILLESPIE (A. M.). — Preliminary report on use of « Evipan » *West African Med.*, t. VIII, p. 4-5, 1934.
- *GIRONCOLI. — Anesthesia con Evipan. *Ann. Ital. di Chir.*, t. XII, n° 11 et *Rif. Med.*, n° 44, 1933.
- *GLET. — Prinzipelles ueber die gebräuechlichen Narkosemittel. *Schmerz Nark. Anest.*, t. VII, p. 97, 1935.
- GOCKE (H.). — Ein Beitrag zur Evipan Natrium narkose. *Zentrbl. f. Gynäk.* t. LVII, n° 31, p. 1808-1811, 1933.
- GOHRBANDT (E.). — Discussion rapport Anschütz. *Arch. f. Klin. Chir.*, t. CLXXVII, th. I, p. 42 et th. II, p. 716, 1933; in *Deust Med. Woch.*, t. LIX, n° 20, p. 972, 1933 et in *Med. Welt.*, n° 18, p. 639, 1933.
- GOLD (E.). — Methoden der Allgemeinbetäubung (Senimarabende der

- Wiener medizinischen Doktorkol. 1934). *Wien. Klin. Woch.*, n° 20, p. 640, 1934.
- GOLDHARN (R.). — Die Gefährlichkeit eines Narkosemittels. *Münch. Med. Woch.*, t. LXXX, n° 42, p. 1640, 1933.
- GOLDHAMM (M.). — Evipan Natrium intravenöse Narkose in Dental Chirurgie. *Zeits. Stomat.*, n° 31, p. 1558, 1933.
- GOLDSCHLAG. — L'anesthésie à l'Évipan sodique. *Polska Gaz. Lekar.*, t. XIII, n° 38, p. 695-696, 1934.
- GOLDSCHMIDT (E.). — Ueber Evipan Natrium zur intravenösen Kurznaarkose. *Wien. med. Woch.*, t. LXXXV, p. 78-80, 1935.
- GORDNER. — Sobre el empleo del evipan-natrium en las intervenciones de corta duración y sus aplicaciones en cirugía urológica. *Semana Med.*, t. II, n° 32, p. 408-411, 1933.
- GOURDIAT. — L'anesthésie générale à l'Évipan sodique. Chirurgie de la tête et du cou, chirurgie infantile. *Thèse Montpellier*, 1934.
- *GRANATOWICZ. — Intravenöse Narkose unter Anwendung von Evipan Natrium Narkose. *Nowiny Lekar*, t. XLV, n° 21, 1933.
- *GRANDI. — *Rev. Ital. di Stomat.*, n° 5, p. 319, 1934.
- GRANT PETERKIN. — Dermatitis due to sodium Evipan. *Brit. Méd. J.*, n° 3318, p. 456, 1934.
- GRENADE (L.). — Plus de quatre cents opérations avec minimum de choc technique et toxique, grâce au nouvel anesthésique intraveineux de la série barbiturique (Communication Congrès Franç. de Chir. Paris, 1933), et *Soc. Méd. Chir. de Liège*, 1933 ; *in *Le Scapel*, n° 4, p. 150, 1933 ; *in *Maroc Médical*, n° 150, 1933 et *in *Méd. d'Alsace-Lorraine*, n° 10 1934.
- Narkose durch Evipan Natrium Beobachtungen bei mehr als 300 Faellen. *Liège Méd.*, t. XXVII, n° 14, p. 438-448, 1934.
- *GROD. — *Public Dental Service Gazette*, t. VIII, n° 3, p. 99, 1934.
- GRZYWA. — Ein Narkosehandgriff und Bemerkungen zur Avertin und Evipan natrium in den Tropen. *Zentrbl. f. Chir.*, t. XLI, n° 29, p. 1720-1722, 1934.
- GSCHIEDL. — Ueber Evipan Narkose bei Kindern und ihre Verwendbarkeit bei Augenoperationen. *Med. Korrespondenzbl. f. Württemberg*, n° 51, p. 509, 1933.
- GUNDLACH (V.). — Unsere vorläufigen Erfahrungen mit dem neuen Kuznarkotikum Evipan Natrium. *Deuts. Med. Woch.*, n° 18, p. 691, 1933.
- GUTMANN (E.). — Zur Evipan Natrium Narkose in der Zahnheilkunde. *Zahnärztl. Rund.*, t. XLII, n° 31, p. 1347, 1933.
- HAÏ (P.). — Considérations sur un nouveau procédé d'anesthésie générale. in *Dauphiné Méd.* n° 12, p. 298, 1933.
- Commentaires sur l'Évipan sodique (rapport Perrin) in *Lyon, Chir.*, t. XXXI, n° 6, p. 706-711, 1934.
- L'anesthésie générale à l'Évipan sodique chez les cardiaques. *Gaz. Méd. de France*, n° 16, p. 843-847, 1^{er} oct. 1934.
- Ce que l'on peut attendre de l'Évipan sodique. *Presse Méd.*, n° 104, p. 2101-2102, 1934.

- HALSEY (J. T.), LACEY (C. E.). — Ether barbiturate anaesthesia. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, t. XXX, p. 1429-30, 1933.
- HAMANT. — Anesthésie spontanée par injection intraveineuse d'évipan sodique. *Rev. Méd. de l'Est.*, n° 62, p. 24, 1934.
- L'anesthésie spontanée par l'évipan sodique. *Soc. de Méd. de Nancy*, 1934.
- HAMERTON (J. R.). — Evipan-sodium case. *Brit. Med. J.*, vol. I, n° 3879, p. 980, 1935.
- HAMMERMANN (H.). — Erfahrungen über Narkosen mit Evipan-natrium. *Thèse Giessen*, 1933.
- HARMS (K.). — Ueber die Dosierung die Evipan-Natrium Erzielung des Rausches und der Kurznarkose. *Deuts. Zeit. Chir.*, t. CCXLI, n° 12, p. 741-766, 1933, et in *Münch. Med. Woch.*, n° 5, p. 184, 1934.
- Ueber die Evipan Narkose. *Med. Gesellschaft Jena* 1934. *Münch. Med. Woch.*, t. LXXXI, n° 22, p. 847-849, 1934.
- HARTUNG. — Discussion communications Kustner, Schultz, Vogt. *Zentrabl. f. Gyn.*, t. LVII, n° 48, p. 2875, 1933.
- HAUBERRISSE. — Ueber die intravenöse Evipan-Kurznarkose. *Deuts. Zahnärztl. Woch.*, t. XXXVII, n° 26, p. 597-601, 1934.
- HAUPTMANN (A.). — Versuche zur raschen Herbeiführung einer Hypnose. *Klin. Woch.*, n° 13, p. 437-439, 1934.
- HAUTANT (A.). KLOTZ (A.). — Les nouveautés de 1933. L'anesthésie en Oto-Rhino-Laryngologie. *Monde Méd.*, n° 843, p. 490-491, 1934.
- HEARD (M. K.). — Klinische Beobachtung ueber die Anwendung des Evipan-Natrium. *Canad. Med. Assoc. J.*, t. XXXI, p. 617, 1934.
- HEED (J.-H.). — Anesthesia. Report of the « Ministry of Pensions ». *Brit. Med. J.* vol. I, n° 3869, p. 421, 1935.
- HENKE. — Discussion rapport Benthin. *Deuts. Med. Woch.*, t. LVIII, n° 25, p. 982, 1933.
- HERBST. — Neuere Anaesthesie verfahren in der Urologie (Wiener urolog. Gesellschaft, 1933) *Zeits. f. Urol.*, t. XXVIII, n° 2, p. 120, 1934.
- Die Evipannarkose in der Urologie. *Zeit. f. Urol.*, t. XXVIII, p. 685-690, 1934.
- HERMANN (M.). — Eignet sich Evipannatrium als Kurznarkotikum in der Zahnärztlichen Chirurgie. *Deuts. Zahnärztl. Woch.*, t. XXXVI, n° 28, p. 665-666, 1933.
- HERMANS (A. G. J.). — Erfahrungen mit dem neuen intravenösen Narkotikum Evipan natrium in der chirurgischen Praxis. *Ned. Tijdschr. v. Geneesk.*, t. LXXVIII, p. 2472-2476, 1934.
- HERNANDEZ (L.). — L'anesthésie à l'Evipan sodium. *Thèse, San Salvador*, 1934.
- HERSCHEL (H. R.). — Brief zum untenstehenden Bericht. *Med. J. Australia*, p. 854, 1934.
- Hess. — Betaubungsverfahren in der Sprechstunde. *Deuts. Med. Woch.*, n° 17, p. 671, 1935.
- HEYMANN. — Discussion rapport Wolff. *Münch. Med. Woch.*, t. I, n° 11, p. 440, 1933.

- HOCHE (O.). — Discussion rapport Anschutz. *Arch. f. Klinik. Chir.*, t. CLXXII, th. I, p. 42, et th. II, p. 716, **1933** in *Deuts. Med. Woch.* t. LIX, n° 20, p. 792 et in *Med. Welt.*, n° 18, p. 639, **1933**.
- Zur intravenösen Evipan Natrium Narkose. *Wien. Klin. Woch.*, t. LVI, n° 1, p. 1171-73, **1933**.
- Zur Behandlung des Tetanos bei Kindern mit hohen intravenösen Antitoxinmengen mit Intravenöser Evipan-Natrium-Narkose. *Zentrbl. f. Chir.*, t. LXII, n° 4, p. 194-197, **1935**.
- HODUNKO (W.). — Upsiemie dozynne Evipan Natrium. *Polska Gazeta Lekars.*, t. XIII, n° 28, p. 535-37, **1934**.
- *HOFF (Van der). — *Vlaamsh. Geneesk. Tijdschr.*, n° 3, p. 49, **1934**.
- HOGUENAUER. — Discussion rapport Domanig. *Wien. Med. Woch.*, n° 8, p. 218, **1934**, et in *Zentrbl. f. Chir.*, n° 9, p. 517-524, **1934**.
- HO-KIEN-NGOC. — Contribution à l'étude de l'anesthésie générale à l'évipan sodique en chirurgie générale. *Thèse, Montpellier*, **1935**.
- HOLBORN. — Évipan. *Brit. Dent. J.*, n° 36, p. 411, **1934**.
- HOLTERMANN (C.). — Ueber klinische Évipan Natrium Anwendung für Schmerzlinderung bei der Spontangeburt. *Zentrbl. f. Gynäk.*, t. LVII, n° 15, p. 859-68, **1933**.
- Klinische Erfahrungen mit der intravenösen Evipan Natrium narkose in der Gynäkologie und Geburtshilfe. *Deuts. Med. Woch.*, t. LIX, n° 2, p. 50-52, **1933**.
- Zur Évipan Natrium Narkose : Biologische, nicht starr schematische Évipan Natrium. Dosierung zur Vollnarkose ; Évipan Natrium anwendung zur Schmerzlinderung bei der Spontangeburt. *Münch. Med. Woch.*, t. LXXX, n° 40, p. 1547-1550, **1933**.
- Besteht eine wesentliche Gefaherdung bei Anwendung von Evipan Natrium Narkose in der Geburtshilfe ? *Zentrbl. f. Gynäk.*, t. LVIII, n° 5, p. 286-292, **1934**.
- Discussion rapport Vogt. *Zentrbl. f. Gynäk.*, t. LVIII, n° 7, p. 392, **1934**.
- HONCAMP (O.). — Unsere Erfahrungen mit Évipannatrium. *Med. Klin.*, t. XXIX, n° 32, p. 1085-1087, **1933**.
- HOVELBORN (K.). — Die Intravenöse Évipan-Narkose beim Schneiden des lupus mit der Diathermieslinge und bei Behandlung mit Kohlen-saeurausschnee. *Klin. Woch.*, t. XIII, n° 10, p. 372, **1934**.
- *HUBNER. — *Reichs-Hebammen Zeitung*, n° 8, p. 91, **1934**.
- HUSTIN et WYBAUW. — Technique simplifiée de l'anesthésie à l'Évipan sodique. *Bull. et Mém. Soc. Nat. Chir.*, t. LXI, n° 13, p. 518, **1935**.
- Communication Société Belge Chirurgie. *J. de Chir. et Ann. Soc. Belge Chir.* an. 34, n° 3, 1935 et in *Bruxelles Méd.*, n° 24, p. 659, **1935**.
- HUWER. — Discussion communication Harms. *Munch. Med. Woch.*, t. LXXXI, p. 847-849, **1934**.
- *IDE. — Anesthésie sans inhalation. *Rev. Méd. Louvain.* n° 3, p. 37, **1934**.
- FARBENINDUSTRIE (I. G.). — Évipan Natrium Einführungsbrochüers.
- IMHAUSER (K.). — Klinische Erfahrungen mit dem neuem Schlafmittel Evipan. *Münch. Med. Woch.*, n° 79, p. 1484-85, **1934**.

- INGELBRIGTSSEN, PONSEN, LOSSINS. — *Det norske Tandlaegeforen tidende*, 1934.
- IPOUSTEGUY (P.). — L'Anesthésie générale par voie Endoveineuse à l'Évipan Sodique en médecine vétérinaire. *Thèse Vétérinaire, Toulouse*, 1934.
- *IRAGORRY. — Einige Betrachtungen ueber die Aethernarkose. *Rev. Med. Chirurg.*, p. 107, 1934.
- JACOBSON. — Cité par Ménégaux et Séchehayé.
- JACOT (P.). — *Thèse, Lausanne*, 1934.
- *JANELLI. — La narcose à l'Évipan. *La Rif. Med.*, t. L, n° 12, 1934.
- *JARMAN (R.). — Recent advances in anesthetics. *Brit. Med. J.*, vol. I, n° 3826, p. 796-99, 1934.
- **Brit. Dent. Journ.*, p. 297, 1934.
- Évipan as an intravenous anesthetic. *Proc. Roy. Soc. Med.*, t. XXVIII, p. 341-346, 1935.
- Anesthesia endovenose con speciale riferimento all'Évipan (rapport Congrès Turin, avril 1935). *Giorn. Ital. di Anest. et di Anal.* t. I, n° 2, p. 170-183, 1935.
- JARMAN (R.), ABEL (L.). — Évipan as an intravenous anaesthetic. *Lancet*, t. II, n° 3731, p. 18-20, 1933.
- JARMAN (R.), ABEL (L.). — Évipan as an intravenous anaesthetic. Results in one thousand cases. *Lancet*, t. I, n° 5767, p. 510-13, 1934.
- JENTZER (A.). — La narcose à l'Évipan (Communication. Congrès fr. Chir. Paris, 1934).
- Rapport sur les anesthésiques intraveineux. (Réun. Soc. Suisse Chir. Schaffouse, juin 1935).
- L'anesthésie à l'Évipan sodique (Expérience personnelle) (Communication congrès Bruxelles, juillet 1935). *J. chir. et Ann. Soc. Belge Chir.*, n° 7, p. 522-537, 1935.
- JENTZER, OLTRAMARE, PONCET. — La narcose intraveineuse à l'Évipan en grande chirurgie. *Presse Méd.*, t. XLII, n° 33, p. 668-671, 1934.
- *JESSEN. — Évipan. *Ugeskr. f. Laeger*, n° 23, 1934.
- JOANNIDIS (C. K.). — Évipan anesthesia. *Edinburgh Med. J.*, t. XLI, p. 615-625, 1934.
- JOLTRAIN (F.), MORAT (D.). — Modifications biologiques apportées dans l'organisme par divers modes d'anesthésie. *Anest. et Anal.*, vol. I, n° 1, p. 84-106, 1935.
- JOHNSTONE (J. L.). — Évipan sodium anesthesia in ophtalmic Surgery with special references to disadvantages. *Brit. Med.*, J., vol. I, n° 3875, p. 761-763, 1935.
- JONESCU, MILTIADÉ (J.), OVANEZ (J.). — Anesthésie générale à l'Évipan sodique. *Romania Med.* an. 12, n° 9, p. 128, 1934.
- JOSEPH. — Discussion rapport Wolff. *Münch. Med. Woch.*, t. I, n° 11, p. 440, 1933.
- JULIA (A.). — Les anesthésiques de base. *Rev. crit. de Path. et de Thér.*, t. IV, n° 45, p. 271, 1934.
- La seringue de contrôle pour les injections intraveineuses. *Clinique de*

- Paris, t. XXIX, p. 308, **1934**, in *Presse Méd.*, n° 73, p. 1436, **1934** et in *Anest. et Anal.*, t. I, n° 1, p. 109, **1935**.
- JUNH (G.). — Erfahrungen mit der Évipan-Natrium Narkose. *Zeit. f. Hals, Nasen u. Ohrenheilk.*, n° 33, p. 378-381, **1933**.
- KALMAN (J.). — Erfahrungen mit der Évipan Natrium Narkose in der operativen Gynäkologie. *Zentrbl. f. Chir.*, t. LX, n° 26, p. 1515-17, **1933**.
- KAMNIKER, RINTELEN. — Erfahrungen mit Évipan bei grösseren Eingriffen. *Deuts. Zeit. f. Chir.*, vol. 244, n° 7-8, p. 574-578, **1935**.
- KARASEK (O.). — Évipan Natrium Narkose in der Augenheilkunde. *Med. Klin.*, t. XXIX, n° 48, p. 4613-4614, **1933**.
- KASPAR. — Unsere Erfahrungen mit der Évipan Natrium Narkose. *Med. Welt.*, n° 36, p. 1285, **1933**.
- KAYSER. — Discussion rapports Kustner-Schultz-Vogt. *Zentrbl. f. Gynäk.*, t. LVII, n° 48, p. 2877, **1933**.
- KENNEDY (W. P.). — Sodium Salt of C. C. Cyclohexenylméthyl N. methyl Barbituric acid (Évipan) Anaesthesia in laboratory animals. *J. of Pharm. and Exp. Therap.*, t. L, n° 4, p. 347-353, **1934**.
- KENNEDY (W. P.) NARAYANA (B.). — Investigations on the Pharmacology of Évipan sodium. *Quat. J. of Exp. Pharm.*, t. XXIV, p. 69-76, **1934**.
- KEOGH (P. J.). — Évipan in rhinolaryngology. *Irish J. Med. Sc.*, n° 97, p. 32-36, **1934**.
- Some experiences of Evipan in oto-rhino-laryngologie. *Brit. Med. J.*, n° 3812, p. 149, **1934**.
- KESSLER. — Discussion rapport Vogt. *Zentrbl. f. Gynäk.*, t. LVIII, n° 7, p. 392, **1934**.
- KILLIAN (H.). — Discussion rapport Anschutz. *Arch. f. Klinik. Chir.*, t. CLXXVII, th. I, p. 42, et th. II, p. 716, **1933**, in *Deuts. Med. Woch.*, t. LIX, n° 20, p. 792, **1933** et in *Med. Welt.*, n° 18, p. 639, **1933**.
- *New German Évipan sodium anaesthesia. *Curr. Res. Anaest. Anal.*, t. XIII, n° 5, p. 477, **1934** et n° 6, p. 227, **1934**.
- KIRSCHNER. — Intravenöse Kurz und Rauschnarkose mit Évipan Natrium (Communication et discussion rapport Anschutz). *Arch. f. Klin.*, t. CLXXVII, th. I, p. 42, et th. II, p. 716, **1933**, in *Deut. Med. Woch.*, t. LIX, n° 20, p. 792, **1933** et in *Med. Welt.*, n° 18, p. 539, **1933**.
- Évipan Natrium in der Lokalanästhesie. *Zentrbl. f. Chir.*, t. LXII, n° 23, p. 1337, **1935**.
- KITTINGER. — Das neue Kueznarkotikum Evipan natrium. *Wien. Klin. Woch.*, t. XLVII, n° 35, p. 1070, **1934**.
- KLAGES. — Kindernarkosen mit Évipan Natrium. *Der Chir.*, t. V, n° 7, p. 375-78, **1933**.
- KLAGES. — Discussion rapport Anschutz. *Arch. f. Klin. Chir.*, t. CLXXVII, th. I, p. 42 et th. II, p. 716, **1933**, in *Deut. Med. Woch.*, t. LIX, n° 20, p. 792, **1933** et in *Med. Welt.*, n° 18, p. 639, **1933**.
- KLIMKE. — Evipan-Natrium als Narkotikum bei Lumbalpunktionen. *Psychiat. Neurol. Woch.*, n° 8, p. 89, **1933**.
- * KLIMKO (D.). — Intravenous anaesthesia. *Orvoskepzes*, t. XXIII, p. 51, **1933**.
- LIFZSCH. — Ueber Erfahrungen mit Évipan Natrium bei augenärztlichen

- Operationen. *Klin. Woch.*, t. XIII, n° 12, p. 462, 1934 et in *Münch. Med. Woch.*, n° 8, p. 302, 1934.
- Ueber Erfahrungen mit der intravenösen Évipan Natrium Narkose bei augenärztlichen Operationen. *Klin. Monats. f. Augenheilk.*, t. XCII, p. 653-655, 1934.
- KOBEL (E.). — Zur Indikation der Évipan-Natrium Narkose. *Deuts. Med. Woch.*, t. LIX, n° 26, p. 996-98, 1933.
- * KOCH. — *Vlaamsch. Geneesk. Tijdschr.*, n° 3, p. 49, 1934.
- KOHLHAGE. — Erfahrungen mit der Évipan-Narkose. *Münch. Med. Woch.*, t. LXXXI, n° 3, p. 140, 1934.
- KÖHLER. — Discussion rapport Vogt. *Zentrbl. f. Gynäk.*, t. LVIII, n° 7, p. 392, 1934.
- KOHN. — Ueber intravenöse Évipan Natrium Narkose (biologische Abteilung) (Ärztlicher Verein Hamburg) *Klin. Woch.*, t. XII, n° 33, p. 1309, 1933.
- KOLDE. — Einiges über Intuemer in der Gynäkologie. *Med. Welt.*, n° 4, p. 10, 1933.
- * KOLIBAS. — Erfahrungen mit der Évipan Natrium Narkose. *Lijechnik Vjestnik*, n° 3, 1935.
- KONIG (W.). — Heilung einer vollständigen Atemlähmung nach Évipan. *Zentrbl. f. Chir.*, t. LXII, n° 12, p. 688-690, 1935.
- KONIG (W.). — Erfahrungen über Évipan-Narkose (Communication et discussion rapport Anschütz). *Arch. f. Klin. Chir.*, t. CLXXVII, th. I, p. 42 et th. II, p. 716, 1933, in *Deuts. Med. Woch.*, t. LIX, n° 20, p. 792, 1933, et in *Med. Welt.*, n° 18, p. 639, 1933.
- KOSTER (O.). — Die Évipan-Natrium Narkose und ihre Dosierung. *Zentrbl. f. Gynäk.*, t. LVII, n° 26, p. 4524, 1933.
- * KOSUK. — *Zdravinski Vestnik*, n° 4, 1934.
- KRAIL L., PREISSENER E. — Schmerzlinderung in der Geburtshilfe (Geburtshilflich-Gynäkologische Gesellschaft Wien 1933). *Wien. Klin. Woch.*, n° 4, p. 124, 1934.
- KRIEBEL (A.). — Klinische Erfahrungen mit der intravenösen Évipan-Natrium Kurzarkose. *Zeit. f. Laryng. Rhin. Otol.*, t. XXIV, f. 2, p. 136-143, 1933.
- KRUCKMANN. — Discussion communication Wolff. *Klin. Woch.*, t. II, n° 35, p. 1385, 1933.
- KUCHEL. — Kombinationsnarkose mit Stickstoffoxydul und Évipan-Natrium Évipan als Zusatznarkotikum. *Deut. Med. Woch.*, an. 60, n° 14, p. 548, 1934.
- KUHN (P.). — A contribution to the choice of anaesthetic. *Brit. Med. J.*, vol. 1, n° 3831, p. 1029, 1934.
- KUHN (P.). — Évipan Anaesthesia. *Brit. Med. J.*, vol. 2, n° 3835, p. 40, 1935.
- KUNTZE (W.). — Die Anwendungen Évipan-Natrium in der Psychiatrie. *Münch. Med. Woch.*, t. LXXXI, n° 25, p. 937-38, 1934.
- KUSTNER. — Évipan in Geburtshilfe und Gynäkologie (Rapport «Mitteldeutsche Gesellschaft. f. Geburtshilfe und Gynäkologie»). *Zentrbl. f. Gynäk.*, t. LVII, n° 48, p. 2870-78, 1933.

- LABEY. — Discussion rapport Desplas (Ducuing J. et Fabre P.). *Bull. et Mém. Soc. de Chir.*, n° 28, p. 1140, **1934**.
- LAESECKE. — Erfahrungen mit der intravenösen Évipan Natrium Narkose in der Chirurgie. *Zentrbl. f. Chir.*, n° 18, p. 1042-1051, **1933**.
- LAEWEN. — Voir Pauleit. *Zentrbl. f. Chir.*, n° 40, p. 2380.
- LANDAU, WOOLEY (J. S.). — Complication following anaesthesia with Sodium Évipan. *Brit. Med. J.*, vol. 1, n° 3813, p. 192, **1934**.
- LANDOR T., SALLEH MOHAMMED. — Case of evipan paralysis. *Brit. Med. J.*, vol. 2, n° 3855, p. 940-41, **1934**.
- *LANGSTEINER (F.). — *Wien. Med. Woch.*, n° 15, p. 576, **1934**.
- LANGSTEINER (F.). — Bedeutet die Evipannatriumnarkose einen Fortschritt in der Gynäkologie and Geburtshilfe ? *Wien. Med. Woch.*, t. LXXXIV, p. 447-48, **1934**.
- LANGSTON HEWER (C.). — Évipan on a full Stomach. *British. Med. J.*, vol. 2, n° 3848, p. 636, **1934**.
- LAPOUGE, GIBSON. — Anesthésie générale à l'Évipan sodique. *Rev. de Laryng. Otor. Rhin.*, t. LV, n° 8, p. 1023-37, **1934**.
- LAPOUGE. — Anesthésie générale à l'Évipan sodique. *Soc. Méd. Chir. de Nice*, 18 mai **1934**.
- LAUBER (H. J.). — Erfahrungen mit der intravenösen Rausch, Kurz und Basisnarkose mit Évipan Natrium. *Zentrbl. f. Chir.*, t. LX, n° 14, p. 806-812, **1933**.
- Évipan Natrium Kurz Narkose in der Chirurgie (Königsberg f. Wissenschaftl.). *Deuts. Med. Woch.*, t. LIX, n° 25, p. 982, **1933**.
- Discussion rapport Pauleit. *Zentrbl. f. Chir.*, n° 40, p. 2380, **1933**.
- LASK (M.), CRAWFORD (J. H.). — Évipan sodium as anesthetic in pulmonary tuberculosis. *The Lancet*, vol. 2, n° 5789, p. 308-309, **1934**.
- LAVRIC (B.). — Narcosis by intravenous injection of Évipan. *Lijecnicki vjesnik*, t. LVI, p. 55-57, **1934**.
- LAWEN. — Discussion rapport Benthin. *Deuts. Med. Woch.*, t. LIX, n° 25, p. 982, **1933**.
- LE MÉE, LAPINE, GORNOUEC. — Un nouveau mode d'anesthésie générale : l'Évipan. *L'Odontologie*, n° 5, **1934**.
- *LE GOOD. — Rapport sur 53 cas de narcose en chirurgie dentaire. *Publ. Dent. Serv. Gaz.*, n° 3, p. 99, **1934**.
- LE LORIER, MAYER (M.). — 26 anesthésies obstétricales par l'Évipan sodique. *Bull. Soc. d'Obst. et de Gyn.*, t. XXIII, n° 5, p. 342-352, **1934**.
- LE MÉE (J. M.). — Discussion rapport Terracol. *C. R. Soc. Fr. Oto-Rhino-Laryng.*, t. XLVII, n° 2, p. 8-15, **1934**.
- Discussion communication Moulouquet. in *Ann. Oto-Rhino-Laryng.*, n° 4, p. 430, **1934**.
- LE MÉE (J. M.), VAIDIE (J. G.). — Remarques sur l'anesthésie générale en O. R. L. par l'Évipan intraveineux (communication). in *Ann. d'Oto-Rhino-Laryng.*, n° 6, p. 640, **1934**.
- Technique de l'anesthésie générale par l'Évipan sodique. Ses applications en chirurgie de la tête et du cou. *Arch. Hospit.*, t. 1, n° 2, **1934**.

- LENORMANT (Ch.). — Statistique de 110 anesthésies à l'Évipan sodique (Communication. Congrès Turin avril 1935). in *Giorn. Ital. di Anaest.*, t. I, n° 2, p. 184-191, 1935.
- L'Anesthésie par l'Évipan (Communication Congrès Bruxelles, juillet 1935). *J. chir. et Ann. Soc. Belge Chir.*, n° 7, p. 519-522, 1935.
- LENORMANT (Ch.), MENEGAUX (G.), SECHEHAYE (L.). — Note clinique sur 70 anesthésies à l'Évipan sodique. *Bull. de l'Acad. Méd.*, t. III, n° 22, p. 810-815, 1934.
- Anesthésie à l'Évipan. *Gaz. des Hôp.*, n° 48, p. 878, 1934.
- LÉVY-VALENSI (J.), JUSTIN BESANÇON BRIZARD. — Utilisation de certains nouveaux barbituriques dans les études de sémiologie neurologique. *C. R. Soc. de Biol.*, n° 23, p. 757, 1934.
- *LIEBER (H.). — Évipan Zur Unterstuetzung der regionalen Anaesthesia. *Chir. Res. Anaest. Anal.*, n° 4, p. 1591, 1935.
- LINDNER (E.). — Landarzt und Narkose. *Zentrbl. Landaerzte*, n° 30-31, p. 336, 1935.
- *LINDSTROM (L. J.). — Évipan sodium narcosis produced by intravenous administration. *Nord Méd.*, n° 7, 1934.
- LISSARD E. — Évipan Natrium in der Geburtshilfe und Gynäkologie. *Münch. Med. Woch.*, t. LXXX, n° 42, p. 457-458, 1933.
- LIVINGSTON E. M., SABRO EMY, HYMAN LIEBER. — Évipal sodium : short intravenous anesthesia. *Amer. J. Surg.*, t. XXVI, n° 3, p. 516-521, 1934.
- LOTHEISEN (G.). — Évipan Natrium in der Lokalanesthesie. *Zentrbl. f. Chir.*, t. LXII, n° 40, p. 569-570, 1935.
- Discussion rapport Domanig. *Wien. Med. Woch.*, n° 8, p. 218, 1934.
- LOVETT-CAMPBELL (A. C.). — Évipan sodium anaesthesia combined with chloroform inhalation. *West African Med. J.*, t. VIII, p. 2-4, 1934.
- LOW W. A. — Discussion rapport Jarman. *Proc. Roy. Soc. Med.*, t. XXVIII, p. 346, 1935.
- LOWENBURG-MARQUIS (H.). — Intravenoese Narkose mit Évipan Natrium. *Schmerz. Nark. Anesth.*, n° 6, p. 55, 1933.
- LUNDY, TOVELL. — Einige der neueren lokal und allgemeinanaesthetica. *Northwest Med. J.*, t. XXXIII, p. 308, 1934.
- LUTTGE (W.). — Moderne Betaubungsverfahren in geburtshilfe und gynäkologie. *Munch. Med. Woch.*, t. LXXX, n° 23, p. 906, 1933.
- LYLE KEITH (T.), FENTON (F. G.). — Advantages of intravenous Évipan anaesthesia in ophtalmic surgery. *Brit. Med. J.*, vol. 11, n° 3847, p. 589-90, 1934.
- MACIEJEWSKI. — Die Évipan Narkosis. *Medycyna*, n° 1, 1935.
- MAC MAHON (J. S.), MAC MAHON (E. G.). — Report on 30 cases of « Évipan sodium » anesthesia. *Med. J. Australia*, t. I, n° 21, p. 690-92, 1934.
- MACK (O.). — Appareil pour la narcose intraveineuse par l'Évipan sodique. *Münch. Med. Woch.*, t. LXXX, n° 37, p. 1442, 1933.
- *MADINAVEITIA. — L'Évipan en chirurgie gastrique. *La Med. Ibero*, t. XXIX, n° 909, 1935.

- MAGGI (A.-V.). — Considerazioni sulla narcosi-évipanica (Communication Congrès Turin 1935) in *Giorn. Ital. di Anaest.*, t. I, n° 2, p. 195-206.
- MAGILL (J. W.). — Discussion rapport Jarinan. *Proc. Roy. Soc. Med.*, t. XXVIII, p. 349, 1935.
- MAIER (A.). — Die neue Kurzarkose Évipan Natrium. Einige misserfolge. *Deuts. Zahnärztl. Woch.*, t. XXXVII, n° 2, p. 31, 1934.
- MALAN (A.). — Communication rapport Terracol. Congrès Oto-Rhino-Laryng. Paris, 1934. *C. R. Soc. Fr. Oto-Rhin. Laryngol.*, t. XLVII, n° 2, p. 8-15, 1934.
- MALLINSON (F. B.). — Évipan Paralysis ? *Brit. Med. J.*, vol. 2, n° 3042, p. 1025, 1934.
- MALONEY (A. H.), HERTZ. — Sodium Salt of N. Methyl-Cyclohexenyl-Methyl-Barbiturate (Évipan). Hypnose-Anaesthesia and Toxicity. *J. of Pharm. Exp. Therap.*, t. LIV, n° 1, p. 77, 1935.
- MARCHISIO (V.). — L'anesthésie intraveineuse à l'Évipan sodique. *Bul. Prof. Sanit. Prov. di Cunea*, n° 7, 1934.
- MARTIN (B.). — Die Évipan Natrium Narkose angewandt bei Suedchinesen. *Zentrbl. f. Chir.*, t. LXI, n° 48, p. 2770-75, 1934.
- MARTINAUD (G.). — Narcose par l'Évipan sodique intraveineux en petite chirurgie. Résultats d'expérimentation clinique en oto-rhino-laryngologie et en odonto-stomatologie. *J. de Méd. Bordeaux*, t. CNI, p. 13-17, 1934.
- MARZIANI (R.). — La Narcosi all évipan sodico nella chirurgia dell'apparato locomotore. *Arch. di Ortop.*, t. L, p. 657-672, 1934.
- MAURER. — Discussion rapport Monod, Borey, Schneyder. *Bull. Mém. Soc. Nat. Chir.*, t. LXI, n° 10, p. 396, 1935.
- MAXYER (L.). — A propos de quelques nouveaux procédés d'anesthésie chirurgicale. *Bruxelles Méd.*, n° 49 et 51, 1934.
- Communications sur l'anesthésie. Congrès Chirurgie Paris, 1934.
- Avantages et inconvénients des nouveaux procédés d'anesthésie de fond (communication. Congrès Français Médecine Québec, 1933).
- MEDER (F.). — Das Évipan-Natrium in der frauenärztlichen Klinik und Aussenpraxis. *Zentrbl. f. Gynak.*, t. LVIII, n° 8, p. 447-449, 1934.
- MEGNIN (J.), SARLIN. — Remarques au sujet de l'anesthésie générale à l'Évipan. *Comm. Soc. Méd. Alger*, avril 1934 et in *l'Algérien Méd.*, n° 76, p. 265, 1934.
- MENEGAUX (G.). — Discussion rapport Monod. *Bull. et Mém. Soc. Nat. Chir.*, t. LXI, n° 10, p. 396, 1935.
- MENEGAUX (G.) et SECHAYE (L.). — Étude critique de l'anesthésie générale à l'Évipan sodique. *J. de Chir.*, t. XLIV, n° 3, p. 362-414, 1934.
- Anesthésie générale à l'Évipan sodique (statistique personnelle). *Press. Méd.*, t. XLII, n° 51, p. 136-38, 1934.
- METZ. — Foerderung und Schmerzlinderung der Geburt durch Belladonna und Évipan. *Med. Klin.*, t. XXX, n° 9, p. 345, 1934.
- MEYER-BURGDORFF (H.). — Évipan-Narkose. *Münch. Med. Woch.*, n° 5, p. 192, 1934.
- MIANI. — Anesthésie générale à l'Évipan sodique. *Att. Mem. del Soc. Lomb. di Chir.*, vol. 3, n° 7, 1935.

- MILLER (G.). — Évipan a preliminary report on a new intravenous anesthetic. *Canad. Med. Assoc. J.*, t. XXIX, n° 7, p. 596-98, 1933.
- MOCKEL E.. — Erfahrungen mit Évipan-Natrium. *Thèse Rostock*, 1934.
- *MONASTERIO (J. R.). — L'Anesthésie à l'Évipan sodique. *Hosp. Argent*, n° 6, p. 184, 1934.
- MONOD (R.). — Les progrès récents en anesthésie. *Gaz. des Hôp.*, t. CVI, p. 437, 1933.
- L'anesthésie à l'Évipan sodique intraveineux. *Gaz. des Hôp.*, t. CVI, n° 82, p. 1474-1475, 1933.
- Discussion rapport Desplas-Ducaing-Fabre. *Bull. et Mém. Soc. Nat. Chir.*, n° 28, p. 1131, 1934.
- Discussion rapport Breeq, Sicard, Duboucher, Magnin, Sarlin. *Bull. et Mém. Soc. Chir.*, n° 13, p. 573, 1934.
- Discussion communication Desplas et Chevillon. *Bull. et Mém. Soc. Nat. Chir.*, n° 11, p. 519, 1934.
- Remarques sur l'anesthésie générale avec un sel sodique de la cyclohexényl-diméthyl-malonylurée Évipan. *Bull. et Mém. Soc. Nat. Chir.*, t. XL, n° 6, p. 318, 1934.
- L'anesthésie à l'Évipan sodique en Clinique coloniale. 325 anesthésies à l'Évipan sodique en Chirurgie coloniale (Rapport Borey-Schneyder). *Bull. et Mém. Soc. Nat. Chir.*, t. LXI, n° 10, p. 396, 1935.
- Technique de l'anesthésie générale par voie intraveineuse à l'Évipan sodique. *Anest. et Anat.*, n° 2, p. 158, 1935.
- Discussion rapports Congrès Turin, avril 1935. *Giorn. di Anest. e di Anat.*, t. I, n° 2, p. 137, 1935.
- MONTAGUE SOLOMON. — Évipan anaesthesia. *Brit. Med. J.*, vol. 1, n° 3834, p. 1187, 1934.
- MORRIS (F. J.). — Anaesthetics from the practical and scientific aspects. *Brit. Med. J.*, vol. 2, p. 636-38, 1933.
- Discussion on anaesthetics. *Brit. Med. J.*, vol. 2, n° 3787, p. 254, 1933.
- MORL (F.). — Todesfall in Évipan Narkose. *Zentrbl. f. Chir.*, t. LX, n° 15, p. 877, 1933.
- MOSSADEGH (G.). — Sur l'emploi de l'Évipan sodique comme anesthésique général en gynécologie. *Bull. Soc. d'Obst. et Gyn.*, t. XXIII, p. 489-497, 1934.
- MOSSADEGH (G.), DUCAY (M.). — Sur l'emploi de l'Évipan sodique comme anesthésique général en gynécologie. *Bull. Soc. d'Obst. et Gyn.*, 1er octobre 1934.
- MOULONGUET (M. A.). — A propos d'une mort au cours d'une anesthésie par une injection intraveineuse d'un produit malonyluré (Évipan). *in Ann. Oto-Laryngol.*, t. IV, n° 4, p. 428, 1934.
- MOURN (P.). — Discussion rapport Terracol. *Cat. R. Soc. Fr. Oto-Rhino-Laryng.*, t. XLVII, n° 2, p. 14, 1934.
- Discussion rapport (Ducaing, Fabre). *Bull. et Mém. Soc. Chir.*, n° 28, p. 1140, 1934.
- A propos de l'Évipan sodique. *Bull. et Mém. Soc. Nat. Chir.*, t. LXI, n° 12, p. 476, 1935.

- MOURE (P.). — Discussion communication Desplas. *Bull. et Mém. Soc. Nat. Chir.*, t. LXI, n° 16, p. 664, 1935.
- MOURE (P.), FONTAINE, ROUAULT (Ch.). — Note sur l'anesthésie à l'Évipan. *Bull. et Mém. Soc. Nat. Chir.*, n° 30, p. 1178, 1934.
- MUHSAM. — Discussion rapport Wolff. *Munch. Med. Wochens.*, t. I, n° 11, p. 440, 1933.
- MUNERA (G.). — L'anesthésie à l'Évipan sodique par voie intraveineuse. *Thèse Alger*, 1935.
- *MUNKNER. — *Apotheker Zeitung*, n° 30, p. 454, 1933.
- MUTCH (N.). — Proprietary Remeds, with special reference to Hypnotics. *Brit. Med. J.* vol. 1, n° 3816, p. 319-322, 1934.
- *NAEGELI. — Ueber einige neuere Narkose und Anaesthesienverfahren. *Beiträge zur Praxis*, n° 51, p. 18, 1933.
- DI NATALE (L.). — La anestesia con Évipan (rapport. Congrès Pavie, 1933. *Att del Soc. Italiana di Chir.*, 1934.
- La Nostra esperienza Sull'Évipan sodico (rapport Congrès Turin, avril 1935). *Giorn. di Anast. e di Anal.*, t. I, n° 2, p. 240-254, 1935.
- *NEGRETTE DE WINDT (G.). — Einige ueberlegungen Ueber die Narkose mit Évipan Natrium. *Hospitaltid.*, n° 26, p. 188, 1934.
- Mc NELIS (P. J.). — Evipan anesthesia preliminary report. *West Virginia Med. J.*, t. XXXI, p. 120-122, 1935.
- NETER. — Der Einfluss der Narkose auf die reflektorische Selbsteuerung des Kreislaufes bei Thyreotoxikose. *Klin. Wöch.*, t. XIII, n° 9, p. 327-329, 1934.
- *NEWMAN (C.). — Gallekolik. *Med. Press Circ. London* (supplém.), t. CLXXXVIII, p. 4, 1934.
- *NICOLAJEVIC. — Evipan Natrium bei Tetanus. *Srjski Arch.*, n° 6, p. 1, 1934.
- *NILSEN (van B.). — *Bul. Med. Katanga*, n° 2, p. 65, 1935.
- *NORDENTOFT (J.). — Evipan Natrium Narkose. *Hospitaltid*, n° 13, 1934; *Ugeskr. f. Laeger*, n° 23, 1934.
- Uebersicht ueber 55 Evipan-Na Narkosen. *Hospitaltid*, n° 9, 1934.
- 200 Evipan Narkose *Hospitaltid*, n° 17, 1934.
- Ein Todesfall unter Evipan Natrium Narkose. *Hospitaltid.*, n° 27, 1935.
- NORDMANN. — Discussion communication Steinbruck. *Zentrbl. f. Chir.*, t. LXII, n° 10, p. 598.
- NOWACK (S. J. G.). — Influence de l'alcool tribomoéthylque et de dérivés nouveaux de l'acide barbiturique (Amytal, Pernocton, Evipan) sur la régulation automatique et réflexe de la tension artérielle et de la respiration. *C. R. Soc. Biol.*, n° 116, p. 642, 1934.
- OESTREICH (C.). — Evipan, ein neues Schlafmittel. *Münch. Med. Woch.*, t. LXXIX, n° 43, p. 1722-23, 1932.
- OETTL (F.). — Avertin und Evipan in der chirurgischen Praxis. *Zentrbl. f. Chir.*, t. LXII, n° 19, p. 1104, 1935.
- OHLMACHER. — Discussion rapport Vogt. *Zentrbl. f. Gynäk.*, t. LVIII, n° 7, p. 392, 1934.

- OHSE. — Discussion rapport Pauleit. *Zentrbl. f. Chir.*, n° 40, p. 2380, 1933.
- *OLIVIERA, GUTIERREZ. — L'évipan sodique en anesthésie générale. *Rev. Méd. Quir. de Patol. Fémin.*, t. II, n° 20, 1934.
- VAN OORT. — Evipan Natrium in der general practice. *Ned. Tidch. v. geneesk.*, t. LXXVIII, n° 45, p. 5137, 1934.
- OPPENHEIMER (R.). — Ueber die Verwendung der Evipan Natrium narkose in der Urologie. *Deuts. Med. Woch.*, t. LIX, n° 42, p. 1612-13, 1933.
- ORIHUELA (J.), CURTELO, URROZ. — Observaciones de anestesia general de Evipan sodico. *Arch. Urug. Med. Cirurg. y Especial.*, t. V, n° 4, p. 382-392, 1934.
- *ORTALI. — Narcose à l'Evipan intraveineux. *La Rif. Med.*, an. 50, n° 20, 1934.
- ORTEGA DE LA RIVA (E.), MINGO DE BENITO (L.). — La narcosis al Evipan intravenoso. *Arch. de Med. Cir. y Especialid.*, t. XXXVII, p. 1194-98, 1934.
- *OSTEN-SACKEN (V. D.). — Oertliche und allgemeine Betaeubung unter besonderer Beruecksichtigung der Kinderpraxis. *Schulzahnflege*, t. XXII, n° 49, 1934.
- LOUDARD. — Discussion rapport Monod Borey Schneyder. *Bull. et Mém. Soc. Nat. Chir.*, t. LXI, n° 10, p. 396, 1935.
- PADULA (A.). — Recherche clinique e sperimentali sull'evipan sodico. (Communication Congrès Turin 1935). *Giorn. di Anest. e di Anal.*, t. I, n° 2, p. 255-274, 1935.
- *PARDINI (I.). — A propos de la narcose à l'Évipan. *Ospedale Costanzo Ciano*, t. XII, n° 7, 1934.
- *PAREDES (S.). — Information des Dekans der Medizinischen Fakultæt ueber Evipan Natrium. *Rev. Med. Hond.*, n° 46, p. 634, 1934.
- PAULEIT. — Evipan Narkose (Vereinigung Nordostdeutsch. Chirurgen im Tilsitt] *Zentrbl. f. Chir.*, n° 40, p. 2380, 1933. *
- PAYEN (P.). — Les anesthésiques de base. *Thèse Paris*, 1934.
- *PÉRARD. — 58 anesthésies à l'Evipan sodique. *Maroc Méd.*, n° 138, 1933.
- *PEREZ CASTRO (F.). — La narcose à l'Evipan sodique en urologie. *Thèse Santander*, 1934.
- PERRIN, ROLLAND (F.), FRANCILLON (J.). — Un procédé récent d'anesthésie générale par injection intraveineuse d'Evipan sodique. *Lyon Chirurgical*, t. XXXI, n° 3, p. 375, 1934.
- PERRIN (E.). — La narcose à l'Évipan (Communications sur l'anesthésie). Congrès Chirurgie, Paris, 1934.
- Rapport communic. Guy. *Lyon Chir.*, t. XXXI, n° 6, p. 706-711, 1934.
- PERWITZCHKY. — Klinische Erfahrungen mit der neuen intravenösen Evipan Natrium Narkose. *Zeits. Hals-Nasen-Ohrenheilk.*, t. XXXIII, p. 382-390, 1933.
- Die Verwendung der intravenösen Evipan Natrium Narkose in der Ohren. Nasen Halsheilkunde. *Zeits. f. Laryng.*, t. XXIV, p. 181-83, 1933.

- PETERMANN. — Discussion rapport Wolff. *Münch. Med. Woch.* t. I, n° 41, p. 440.
- *PETTERSSON (G.). — Four hundred cases of Evipan sodium narcosis. *Svenska läk. tidsn.* t. XXXI, p. 1465-68, 1934.
- PICATOSIE, PEREZ CASTRO. — Un nuevo anestésico general sus resultados en urología. *An. Casa de Salud Valdecilla*, t. IV, p. 291-296, 1933 et **Rev. Espan. de Urol.*, t. II, n° 3, 1934.
- *PODETTI. — La narcose à l'Evipan. *Minerva Med.*, t. XXV, n° 1, p. 15, 1934.
- POEK (E.). — Discussion rapport Anschütz. *Arch. f. Klinik. Chir.*, t. CLXXVII, th. 1 p. 42, 1933, et in *Deut. Med. Woch.*, t. LIX, n° 20, p. 792, 1933 et in *Med. Welt.*, n° 18, p. 639, 1933.
- POEK (E.). — Das Verhalten des Blutdrucks bei Evipannarkose. *Der Chirur.* t. V, p. 456-59, 1933.
- POHL. — Discussion rapport Vogt. *Zentrbl. f. Gynäk.*, t. LVIII, n° 7, p. 392, 1934.
- POLIAK (M. P.). — Narcosi endovenosa con evipan. *La Rif. Med.*, t. L, n° 41, p. 1583-84, 1934.
- POLICETTI (E.). — La Narcosi endovenosa con Evipan sodico. *Giorn. Ven. di Sc. Med.*, n° 8, p. 1, 1934. et *Gazzetta degli Ospedali Clin.*, t. LV, p. 580-85, 1934.
- *POOL. — *Newcastle Med. Journ.*, vol. 14, 1934.
- POTOTSHNIG. — Discussion rapports Congrès de Turin, avril 1935. in *Giorn. di Anest. e di Anal.*, t. I, n° 2, p. 137, 1935.
- PREISSECKER (E.). — Ueber Schmerzmittel. *Wien. Klin. Woch.*, n° 4, p. 124, 1934.
- Ueber Schmerzmittel in der Geburtshilfe. *Klin. Woch.*, t. XIII, n° 25, p. 919-24, 1934.
- Führt die intravenöse Kurz-Narkose zu einer Oxydationsverbrennung und Körper. *Med. Klin.*, t. XXX, n° 38, p. 1263-64, 1934.
- PROUST (R.). — Discussion communication Dubouché Megnin Sarlin. *Bull. et Mém. Soc. Chir.*, n° 13, p. 583, 1934.
- Discussion rapport Monod. *Bull. et Mém. Soc. Nat. Chir.*, t. LXI, n° 10, p. 396, 1935.
- RACOVITZA. — Evipan Natrium. *Thèse Iassy*, 1935.
- RAGOTSKY. — Unsere Erfahrungen mit Evipan Natrium als steuerbare intravenöse Narkose. *Ter. Gegenw.*, n° 4, p. 150, 1933.
- RAVENTOS MORAGAS (A.). — La anestesia general por via Intravenosa con el Evipan Sodico. *Revista de Cir.* an. 4, t. VII, n° 39, p. 188-93, 1934 et in *Revista Mexic. Cir. Gyn. y Cancer*, n° 10, p. 573, 1934.
- RAVENTOS MORAGAS (A.) and KOOK (F. W.). — Estudio sobre 104 casos de anestesia con « evipan sodico ». *Rev. Med. de Barcelona*, t. XXII, p. 218-232, 1934.
- REAVES (J. V.). — Bruch der filiformsonde in der männlichen Urethra. *J. Med. Assoc. of Alabama*, n° 4, p. 247, 1935.
- REBAUDI (E.). — Alcune critiche sull'anestesia con l'Evipan sodico (Com-

- munication Congrès de Turin, avril 1935). in *Giorn. di Anest. e di Anal.*, t. I, n° 2, p. 218-226, 1935.
- RIEDMANN (G.). — Ein Narkose Zwischenfall bei Anwendung von Evipan. *Zentrbl. f. Gynäk.*, t. LVIII, t. n° 9, 389-90, 1934.
- R. H. N. — Was ist die beste Methode der Narkose von Kaninchen im Tierexperiment? *Münch. Med. Woch.*, n° 5, p. 182, 1934.
- Report by Anaesthetist Committee Research Council. — A report on clinical value of « Evipan ». *Lancet*, n° 3731, p. 43, 1933.
- Report of Council on Pharmacy and Chemistry. — Intravenous use of barbitatal compounds. *J. Am. Med. Assoc.*, t. CI, p. 208, 1933.
- ROESCHKE. — Discussion rapport Wolff. *Münch. Med. Woch.*, t. I, n° 14, p. 440, 1933.
- RIENHOFF (Th.). — Klinische Beobachtungen bei 500 intravenösen Evipan Natrium Narkosen. *Thèse Cologne*, 1933.
- *RIVA (DE LA), BENITO. — Narcose à l'Evipan intra-veineux. *Arch. Med. Chirurg. y Espec.*, t. XXXVII, n° 43, 1934.
- *RODE (M.). — Erfahrungen über Evipan-natrium ein Mittel zur Kurznaarkose und Narkose einleitung. *Fortschr. d. Ther.*, n° 1, p. 58, n° 2, p. 80, 1933.
- *ROLDAN (A.). — Die Narkose mit Evipan Natrium. *Bol. Assoc. Med. Puerto-Rico*, t. CCLXIX, p. 312, 1934.
- *ROSENZWEIG. — L'évipan sodique. *Far Eastern Med. J.*, n° 11-12, p. 225, 1933.
- ROSSI (V.). — L'évipan sodico amministrato per il retto come anestetico generale (communication Congrès de Turin, avril 1935). *Giorn. di Anest. e di Anal.*, t. I, n° 2, p. 207-211, 1935.
- ROSTOCK (P.). — Die Evipan Narkose in der Unfallchirurgie (discussion rapport Anschutz). *Arch. f. Klin. Chir.*, t. CLXXVII, th. I, p. 42, 1933 et in *Deuts. Med. Woch.*, t. LIX, n° 20, p. 792, 1933 et in *Med. Welt.*, n° 18, p. 638, 1933.
- Evipan Natrium Narkose in der Unfallchirurgie. *Monatsch. f. Unfallheilkunde*, t. XLI, n° 1, p. 31-35, 1934.
- RUDER. — Discussion rapport Vogt. *Zentrbl. f. Gynäk.*, t. LVIII, n° 7, p. 392-408, 1934.
- *SAMMER. — Ueber moderne Betaeubungsarten durch Einspritzung des Mittels in die Blutbahn. *Thèse Munster*, 1934.
- SÄILER VON (K.). — Ueber die Evipan Natrium Narkose in der grossen Chirurgie. *Orvosi Hetil.*, t. LXXVII, p. 1174-77, 1933 ; et in *Klin. Woch.*, t. XIII, n° 8, p. 305-308, 1934.
- SAMUEL (M.). — Evipan-natrium zur schmerzlosen Geburt sowie zur Narkose in der Gynäkologie für Praxis und Klinik. *Deuts. Med. Woch.*, t. LIX, n° 8, p. 286-288, 1933.
- SANDOR (L.). — Bemerkungen über die Evipan Natrium und Beschreibung einer automatischen Expressin Spitzen apparates neuer Konstruktion. *Orvosi Hetil.*, t. LXXVIII, n° 30, p. 39-42, 1934.
- SANGER. — Discussion rapport Dorfner (Bayerischen Gesellschaft München, 1933). *Münch. Med. Woch.*, n° 11, p. 440, 1933.

SARAFOFF. — Ueber Evipan-Na Narkose. *Klinik bulgara*, n° 5, 599-605, 1933.

*SARALEGUI (A. J.) et MEDICI (F. A.). — General anaesthesia by the intravenous method. *Semanã Med.*, t. XLI, n° 175, 1934.

SARROSTE. — L'anesthésie générale en chirurgie. État actuel de la question : Anesthésie de base. Rachianesthésie. Correctifs de l'anesthésie. *Arch. Méd. et Pharm. Milit.*, t. C, p. 79-107 ; et in *Rev. Gén. de Méd. Chir. de L'A. M. et des Colon.*, n° 260, p. 1527, 1934.

SAUSSE (R.). — Contribution à l'étude d'un anesthésique nouveau : l'Evipan sodique. *Thèse Lyon*, 1934.

SCARAVELLI (C.). — Contributo alle esperienze sulla narcosi endovenosa in chirurgia generale. *Gazz. di. Osp. e d. Clinic.*, t. LV, p. 1420-24, 1934.

SCHAEFFER (W. P.). — Kurz und Dauernarkosen mit Evipan Natrium bei Kindern. *Wien. Klin. Woch.*, vol. 48, n° 17, p. 529, 1935.

*SCHARMAN (A.). — L'anesthésie à l'évipan sodique intraveineux en gynécologie. Note sur 137 cas. *Glasgow Med.*, t. CXXX, vol. 3, p. 404-407, 1934.

*SCHEIBEL (P.). — Evipan in der Urologie (Gesellschaft f. Urol. 1935) *Gyogyaszal*, n° 11, 1935.

SHELL. — Discussion rapport Dorfler. *Münch. Med. Woch.*, n° 11, p. 440, 1933.

*SCHIFFER. — Die Avertin und Evipan Narkosen. *Dent. Reform.*, n° 22, p. 365, 1933.

SCHMITT (W. M.). — Die Evipan Natrium Narkose in der Zahnheilkunde. *Zahnärztl. Rund.*, t. LXII, n° 25, p. 1145-47, 1933.

SCHMUTZLE. — Rapport Fretwurst. *Klin. Woch.*, vol. 2, n° 33, p. 1309, 1933.

SCHNEYDER (R.). — L'anesthésie à l'évipan sodique en chirurgie coloniale (rapport Monod). *Bull. et Mém. Soc. Nat. Chir.*, t. LXI, n° 10, p. 396, 1935.

SCHNITZLER. — Wie hat sich die Evipan Narkose bewahrt. *Wien. Klin. Woch.*, n° 22, p. 778, 1935.

SCHRANZ. — Discussion rapport Anschütz. *Arch. f. Klin. Chir.*, t. CLXXVII th. I, p. 42-57 ; 1933 in *Deuts. Med. Woch.*, t. LIX, n° 20, p. 792 et in *Med. Welt.*, n° 48, p. 639, 1933.

SCHUBERT. — Die intravenöse Narkose mit dem neuen Barbitursäurepräparat der I. G. Farbenwerke, Endorm-Natrium, hat sich für kurzdauernde Eingriffe jeder Art gut bewährt. (Congr. Chirur. Breslau). *Klin. Woch.*, n° 8, p. 324, 1933.

SCHULTZ. — Unsere Erfahrungen mit Evipan Natrium. Rapport « Mittel-deutsche Gesellschaft. f. Geburt. Gynäk. » *Zentrbl. f. Gyn.*, t. LVII, n° 48, p. 2873, 1934.

SCHUMACHER (P.), ADLER (E.). — Die Intravenöse Evipan Natrium Narkose in der Gynäkologie. *Klin. Woch.*, t. XII, n° 25, p. 976-978, 1933.

SCHWAR. — Discussion rapport Vogt. *Zentrbl. f. Gynäk.*, t. LVIII, n° 7, p. 392-408, 1934.

SCHWARTE de (L. J.). — A new intravenous anaesthetic. *Clin. Med. Surg.*, t. LXI, p. 422, 1934.

- SEBENING (W.) et BECK (W. C.). — Short surgical anaesthesia with intravenous sodium Evipan, a new barbiturate. *Curr. Res. Anaes.*, t. XII, p. 213-215, 1933.
- SEBRECHTS (J.). — *Einige Faktoren des Chirurgischen Fortschritts. *Le Scalpel*, t. LXXXVII, n° 30, p. 1045, 1934.
- L'Anesthésie Evipanique (Congrès Bruxelles, juillet 1935). *J. Chir. et Ann. Soc. Belge Chir.*, n° 7, p. 519-522, 1935.
- SECHEHAYE (L.). — Voir Lenormant, Ménégau, Sechehaye. *Bull. Acad. Méd.*, n° 22, p. 810, 1934.
- L'Evipan sodique. (Conférence inédite du 6 décembre 1934, Clinique Oto-Rhino-Laryng. Lariboisière.)
- Voir Ménégau, Sechehaye. *J. de Chir.*, t. LXIV, n° 3, p. 362-414, 1934.
- Voir Ménégau, Sechehaye. *Presse Méd.*, n° 51, p. 1036, 1934.
- SELLHEIM. — Discussion rapports Küstner, Schultz, Vogt. *Zentrbl. f. Gynäk.*, t. LVII, n° 48, p. 2870-78, 1933.
- *SEMENTINI (P.). — La narcosi endoveinosa con i preparati barbiturici. *Rassegn. di Ostetrica Ginecol.*, t. LXIII, n° 4, p. 253-262, 1934.
- SEROCCA (P.). — General intravenous anesthesia with evipan sodium. *Brit. J. Anaesth.*, t. XII, p. 78-80, 1935.
- SIVADJIAN (J.). — L'industrie des produits pharmaceutiques. *Monographie de la Rev. de Chim., Ind.*, fasc. 6, p. 6, 1935.
- SICARD (G.). — Vingt-cinq observations d'anesthésies à l'Evipan sodique (rapport Brocq). *Bull. et Mém. Soc. Nat. Chir.*, t. LX, n° 13, p. 573, 1934.
- SICARD (A.). — Anesthésie intra-veineuse à l'Evipan sodique. *La Prat. Méd. Française*, n° 12, p. 449-459, 1934.
- SIGAUD. — Discussion communication de Guy. *Dauphiné Méd.*, n° 12, p. 298, 1933.
- SIMENAUER. — Discussion rapport Wolff. *Munch. Med. Woch.*, t. I, n° 11, p. 440, 1933.
- SIMMONS (H. J. A.). — Sodium Evipan. *Brit. Med. J.*, vol. 2, n° 3829, p. 224, 1934.
- *SIMOES (Fr.). — Die Evipan Natrium Narkose in der geburtschilflichen Chirurgie. *Med. Contemp.*, t. XXV, p. 205, 1934.
- SIMPSON (T.). — General intravenous anesthesia in tropics. *West African Med. J.*, t. VIII, p. 5-7, 1934.
- SISKA (K.). — Vorlaefige Mitteilung ueber die Narkose mit Evipan Na. *Casopis Lekar Cesk.*, t. LXXIII, p. 266-268, 1934.
- SKAARUP, OSIER (I.). — Evipan Natrium Narkose. *Tandlaegbl.*, n° 12, 1933.
- *SKAJAA. — Cas de mort dans la narcose à l'Evipan. *Norsk. Mag. f. Laegevid.* vol. LXV, n° 8, 1934.
- *SLEDZIEWSKI. — Anesthésie à l'Evipan Intraveineux. *Polska. Przegl. Chir.*, t. XIV, n° 1, 1935.
- SLOT (G.), GALLEY (A. H.). — Pharmacology and Therapeutic of evipan sodium. *Brit. Med. J.*, vol. 2, n° 3889, p. 201, 1934.
- SPECHT (K.). — Rausch-Kurz-und Einleitungsnarkose mit Evipan-natrium. *Zentrbl. f. Chir.*, t. LX, n° 5, p. 242-247, 1933.

- Ueber Endorm Narkose. *Deuts. Med. Woch.*, n° 1, p. 34, 1933.
- SPITZER (W.). — Kann die intravenöse Kurzarkose mit Evipan-Natrium dem praktischen Arzte empfohlen werden? *Med. Klin.*, n° 9, p. 286, 1934.
- STABILE (A.). — La anestesia por el evipan sodico in ginecologia. *Arch. Urug. Med. Espec.*, t. V, n° 2, p. 235-45, 1934.
- STACEY (J. E.). — Analgesics in Labour. *Brit. Med. J.*, vol. 1, n° 3876, p. 817, 1935.
- STAPF. — Discussion rapport Wolff. *Munch. Med. Woch.*, t. I, n° 11, p. 440, 1933 et in *Med. Klin.*, n° 10, p. 1065, 1933.
- STARLINGER. — Discussion du rapport Domanig. *Wien. Med. Woch.*, n° 8, p. 218, 1934 et in *Zentrbl. f. Chir.*, t. LXI, n° 9, p. 517-524, 1934.
- STEFAN. — Discussion rapport Kustner, Schultz, Vogt. *Zentrbl. f. Gynäk.*, t. XLVII, n° 48, p. 2877, 1933.
- Klinische Erfahrungen mit Evipan Natrium Narkose einem rasch wirkenden injizierbaren renschlaf Narkose und Beruhigungsmittel. *Munch. Med. Woch.*, t. LXXX, n° 21, p. 808, 1933.
- Eine Ergänzung zu den Erfahrungen mit Evipan Natrium. *Klin. Woch.*, t. XIII, n° 38, p. 1359-69, 1934.
- STEGEMANN (H.). — Die Evipan Natrium Narkose und ihre Bedeutung für das Krankenhaus. *Zeits. f. das gesamte Krankenhaus*, n° 18, p. 375-377, 1933.
- STEINDL. — Discussion rapport Domanig. *Wien. Med. Woch.*, n° 8, p. 218, 1934.
- STEINBRUCK. — Zwischenfälle bei Evipan Narkose (Berliner Gesellschaft für Chirurg., 1934). *Zentrbl. f. Chir.*, t. LXII, n° 10, p. 595, 1935.
- STEPHAN. — Discussion rapport Vogt. *Zentrbl. f. Gynäk.*, t. LVIII, n° 7, p. 392, 1934.
- STOCKERT (F. G.). — Ueber Evipan Natrium Behandlung in der Psychiatrie. *Med. Klin.*, n° 7, p. 198, 1935.
- STOHR. — Ueber Operationen im Greisenalter. *Med. Welt*, n° 2, p. 43, 1935.
- STORM (C. J.). — The experimental treatment of strychnine poisoning in monkeys. *Acta Brevia Neerl.*, vol. 5, n° 3-4, p. 57, 1935.
- Untersuchungen über die Evipan Natrium Narkose bei Affen. *Klin. Woch.* t. XIV, n° 14, p. 504, 1935.
- Die experimentelle therapie der Strychninevergiftung mit Barbitursäure praeparaten bei Affen, *Arch. Int. Pharm. et Thérap.* t. LI, p. 185-205, 1935.
- Die Evipan Natrium Narkose im Tierexperiment. *Gen. Tijdschr. Ned. Indië*, n° 10, p. 848, 1935.
- STIMPEL (A.). — Ist die Intravenöse Evipan Narkose ungefährlich? *Munch. Med. Woch.*, t. LXXX, n° 37, p. 1429-32, 1933 ; et *Med. Woch.*, t. LXXX, n° 37, p. 1482.
- *STROM. — *Norsk. Mag. f. Laegevid*, n° 3, p. 319, 1934.
- SUNDER-PLASMANN. — Discussion rapport Anschütz. *Arch. f. Klin. Chir.*, t. CLXXVII, th. I, p. 42, 1933 ; in *Deuts. Med. Woch.*, t. LIX, n° 20, p. 792, 1933 et in *Med. Welt*, n° 18, p. 639, 1933.

- SIMENAUER (E.). — Die Evipan Natrium Narkose Klinische und experimentelle Untersuchungen ueber ihre Wirkung auf den menschlichen Organismus. *Med. Welt.*, t. VII, vol. I, n° 14, p. 491-494, 1933.
- SURACI (X. C.). — Evipal soluble. Unique anesthetic for intravenous use. *Med. Ann. Dist. of Columbia*, t. IV, n° 2, p. 29-34, 1935.
- SUSSI (L.). — La narcosi endovenosa a base di Evipan Sodico. *Il Policlinico*, t. LX, n° 48, p. 1885-87, 1933.
- SZABO (I.). — Intravenous anaesthesia with Evipan sodium. *Orvosi Hetil.*, t. LXXVII, n° 42, p. 947-49, 1933.
- TARAPOROALA (F. N.). — Narcose and CO². *J. Indian Med. Assoc.*, t. IX, n° 12, p. 509, 1934.
- TERRACOL (J.). — Anesthésie générale à l'Evipan sodique en oto-rhino-laryngologie (rapport Congrès Paris, 1934). *C. R. Soc. Fr., Oto. Rhin. Laryng.*, t. LXVII, n° 2, p. 8-15, 1934.
- TERRACOL (J.), BALMES (J.). — A propos de l'anesthésie à l'Evipan sodique (communication). *Arch. Soc. des Sc. Méd. et Biol., Montpellier*, t. XV, n° 8, p. 402-404, 1934.
- TERRAILLON (P.). — L'évipan sodique en stomatologie (communication Congrès Rabat A. F. A. S., mars 1934) in *L'Odontologie*, n° 10, p. 688 et in *La Sem. dent.*, n° 41, 1934.
- THEIL (K.). — Die Evipan Natrium Narkose. Erfahrungen bei geburts-hilfflichen Operationen. *Thèse Leipzig*, 1934.
- THEISEN (H.). — Die Evipan Natrium Narkose : II Klinische Erfahrungen. *Med. Welt*, t. VII, v. I, n° 14, p. 494-496, 1933.
- *THORSEN (S. B.). — Evipan Natrium Narkose. *Ugeskz. f. laeger*, n° 22, 1934.
- TIH (C. Y.). — Evipan sodium intravenous anaesthesia. *Nat. Med. J. of China*, n° 5, p. 690, 1934.
- *TRIGG (J. M.), BARGER (J. B.). — Neue Auffassung in der Narkose. Versuch mit einenn neuen Narkotikum. Evipan Natrium. *Saint-Louis Count. Med. Soc. Bull.* vol. I, n° 10, p. 3, 1934.
- UNGER. — Discussion rapport Wolff. *Münch. Med. Woch.*, t. I, n° 11, p. 440, 1933.
- VADSTEN (O.), JORGENSEN (H.). — Evipan Natrium Narkose eine ueber-sicht. *Bibliothek f. Laeger*, t. CXXVI, n° 24, p. 187-123, 1934.
- VAJNA (G.). — Die Verwendung von Evipan in der Frauenheilkunde und Geburtshilfe. *Deuts. Med. Woch.*, t. LX, n° 5, p. 196, 1934.
- Application of Evipan sodium in gynecology and obstetrics. *Orvosi Hetil.*, t. LXXVII, n° 51, p. 1153-56, 1933.
- VALENZI (A.). — L'anestesia generale con l'evipan sodico. *Clin. ostet.*, t. XXXVI, p. 723-25, 1934.
- VASEK. — Die Anwendung von Evipan-Natrium in der Geburtshilfe und Gynäkologie. *Therapeut. Zpravy.*, t. VI, n° 1, 1935 et in *Zentrbl. f. Gynäk.*, n° 14, p. 844, 1935.
- *VEAL (J. R.), HAMILTON (A. S.), FARRINGTON (C. L.). — Die Anwendung des Evipan Natrium als intravenöses Narkotikum. *New Orleans Med. Surg. J.*, t. LXXXVII, p. 743. 1935.

- VELU (H.). — L'anesthésie à l'évipan sodique en médecine vétérinaire. Avantages. Inconvénients. *Rev. Vétér. Milit.*, t. XVII, p. 431, 1933.
- ZOTTNER (G.). — L'anesthésie générale par l'évipan sodique en injections intraveineuse. *Bull. Acad. Vétér. de France*, n° 9, p. 407, 1933.
- L'anesthésie générale à l'Evipan sodique en injections intra-veineuses. *Rev. Vétér. Milit.*, t. XVII, p. 427, 1933.
- Communiqué. Soc. des Chirurgiens de Paris et Soc. de Méd. et d'Hyg. du Maroc, 1933.
- Observations sur la narcose à l'évipan sodique. *Bull. Acad. Méd.*, t. CXII, n° 29, p. 189, 1934.
- VELU (H.), IPOUSTEGUY (P.). — Narcose endoveineuse semi-réglable du chien, à l'Evipan sodique. *Bull. Acad. Vétér. de France*, p. 330-331, juil. 1934.
- VIDFELT (G.). — Six hundred and thirty eight cases of evipan sodium narcosis. *Svenska läk. Tidning.*, t. XXXI, p. 1469-76, 1934.
- VILLARD. — Anesthésie rachidienne et anesthésie générale. *Lyon Chir.*, t. XXX, n° 4, p. 462, 1933.
- VOGELER, KOTZOGLU. — Die Vorgabe von Morphinum bei Evipan Narkosen. *Der Chir.*, t. VII, n° 8, p. 242, 1935.
- VOGT. — Discussion rapport Dorfner. *Münch. Med. Woch.*, n° 11, p. 339-340, 1933.
- Erfahrungen mit Evipan Natrium (Mitteldeutsche Gesellschaft. f. Geburts. und Gynäk.). *Zentrbl. f. Gynäk.*, t. LVII, n° 48, p. 2884, 1933.
- Erfahrungen mit Evipan Natrium (Nordwestdeutsche Gesellschaft f. Gynäk. in Bad Pyrmont). *Zentrbl. f. Gynäk.*, t. LVIII, n° 7, p. 392 411, 1934.
- VOSS (E. A.). — Rausch und Kurznarkose bei Kindern mit Evipan natrium. *Deuts. Med. Woch.*, t. LIX, n° 25, p. 958-59, 1933.
- WALCHSHOFER (VON E.) BODEN. — Erfahrungen mit der Evipan Natrium Narkose. *Fortsch. d. Therap.*, n° 6, p. 341, 1933.
- *WALTER (K.). — Die Narkose, ein vorsorgliches Mittel. *Rev. Med. Nicaragua*, n° 2, p. 37, 1934.
- WALZ, LINHART. — *Wien, Med. Woch.*, n° 42, p. 1185, 1933.
- WALZEL (P.). — Die symptomatische Behandlung des Wundstarrkrampfes mittels intravenöser Narkose (Evipan). *Schweiz. Med. Woch.*, t. LXV, n° 4, p. 80-84, 1935.
- WAND. — Ergebnisse der Encephalographie bei Epilepsie. *Med. Klin.*, n° 2, p. 48, 1935.
- WANG (H. K.). — Evipan Natrium. *Chinese Med. J.*, n° 49, p. 357, 1935.
- WEBER. — L'Evipan sodique en gynécologie et obstétrique. *Rev. Franç. de Gynécol. et d'Obst.*, an. XXIX, n° 10, p. 1071-78, 1934.
- WEESE (H.) et SCHARPFF (W.). — Evipan, ein neuartiges Schlafmittel. *Deuts Med. Woch.*, t. LVIII, n° 31, p. 1205, 1932.
- WEESE (H.). — Pharmacologie des intravenösen Kurznarkotikums Evipannatrium. *Deuts Med. Woch.*, t. LIX, n° 2, p. 47-48, 1933.
- Discussion Fretwurst. *Klin. Woch.*, n° 33, p. 1309, 1933.

- Aus der Entwicklung der Schlafmittelsynthese. *Med. und Chemie*, **1933**.
- *Fortschr. d. Ther.*, cah. 8, p. 487, **1934**.
- Farmacologia della narcosi Evipan sodico (rapport au Congrès de Turin, avril 1935). *Giorn. Ital. di Anest. et di Analg.*, t. I, n° 2, p. 165-169, **1935**.
- WEIBEL (W.). — Schmerzlinderung in der Geburtshilfe. *Wien. Med. Woch.*, t. LXXXIII, n° 47, p. 1309-11, **1933**.
- WEIGEL (W.). — Die Wichtigkeit von Dilandid bei Evipannarkosen. *Zentrbl. f. Chir.*, t. LXII, n° 22, p. 1273, **1935**.
- Die Intravenöse Evipan Natrium in der Allgemeinspraxis. *Deuts. Med. Wochen.*, t. LIX, n° 10, p. 373, **1933**.
- WENDEL. — Beiträge zur intravenösen Allgemeinnarkose mit Evipannatrium. *Der Chir.*, n° 5, p. 243-49, **1933**.
- *WESTERHORN (A.). — Die Evipan Natrium Narkose speziell ihre Anwendung bei langdauern Operation en samt Bericht über 500 Narkosen. *Nord. Med. Tidskrift*, n° 8, p. 997, **1934**.
- Zur Frage der Gefahren der Evipan-Natrium Narkose. *Svensk. Läk. Tidn.*, n° 25, **1934**.
- Ueber die intravenöse Narkose mit Evipan Natrium *Norsk. Mag. f. Laegevid.*, n° 6, p. 621, **1933**.
- Evipan-Natrium Erfahrungen. *Nord. Med. Tidskrift.*, n° 13, **1933**.
- Communication « Northern surgical Society », **1933**. *Act. Chir., Scand.*, vol. 74, n° 4, et 5, **1934**.
- WHITE S. C., LLOYD COLLINS. — Evipal anesthesia preliminary report. *Amer. J. Surg.*, vol. 25, n° 1, p. 131-133, **1934**.
- Evipal anesthesia premiminary report. *Amer. Journ. Surg.*, vol. 25, n° 1, p. 131-133, **1934**; in *Southern. Med. Surg.*, t. LXXXVI, p. 335-39, 1934 et in *Virginia Med. Month.*, t. LXI, p. 647-50, **1935**.
- WIDEROE (S.). — Ueber die intravenöse Narkose mit Evipan Natrium. *Norsk. Mag. f. Laegevid.*, t. XCIV, n° 6, p. 621-24, **1933**.
- *WILDER (E. W.). — Vorläufige Mitteilung ueber den Gebrauch von Evipan Natrium. *J. Meidura Med. Assoc.*, n° 1, p. 78, **1933**.
- *WILLIAMS (F. R. P.). — Evipan as anaesthetic for Dental operations. *Brit. Dent. J.*, n° 1, p. 25, **1934**.
- WILLCOX (W.). — The uses and danger of Hypnotic drugs other than Alkaloids. *Brit. Med. J.*, n° 3818, p. 415, **1934**.
- WOLFF (B.). — Ueber Evipan Narkose. *Münch. Med. Woch.*, t. I, n° 11, p. 440, **1933**.
- Ueber intravenöse Evipan-Natrium Narkose. *Deuts. Med. Woch.*, n° 18, p. 690, **1933**.
- WOLFF (J.). — Evipan Natrium Narkose bei Augenoperationen (Communication « Berliner Augenärztliche Gesellschaft »). *Klin. Woch.*, an. 12, vol. II, n° 35, p. 1396, **1933**.
- Woo (A. W.). — Evipan Sodium Narcosis. *Chinese Med. J.*, t. LXIX, p. 352, **1935**.
- YBANEZ. — Quelques remarques sur l'anesthésie générale « continue et

- à distance » en oto-rhino-laryngologie. *C. R. Soc. Fr. Oto-rhino-laryng.*, t. LXVII, n° 2, p. 359, **1934**.
- ZANTOP (H.). — Unsere Erfahrungen mit dem neuen Narkotikum Evipan Natrium. *Med. Klin.*, t. XXIX, vol. I, n° 83, p. 782, **1933**.
- ZWINGERER. — Discussion communication Wolff. *Klin. Woch.*, A. 12, t. II, n° 35, p. 1386, **1933**.

II. — ANESTHÉSIE

- ALLAINES (D' F.). — Anesthésie de base par ingestion de « Nembutal » *Bull. Mém. Soc. Nat. Chir.*, t. LXI, n° 19, p. 747-753, **1935**.
- AMIOU (S.), PATTÉ. — Les méthodes nouvelles d'anesthésie. *Presse Méd.*, n° 57, p. 1115-1117, **1932**.
- AUBRY (M.). — Le choix de l'anesthésie dans les opérations sur le maxillaire supérieur. *Presse Méd.*, n° 29, p. 592, **1935**.
- ANGELESCO (C.), BUZOIANU (G.). — Pathogénie de l'hypotension artérielle dans la rachianesthésie. *Lyon Chir.*, t. XXXI, n° 4, **1934**.
- BARRIEU. — L'acide carbonique dans les syncopes anesthésiques. *Bull. Mém. Soc. Méd. Paris*, n° 7, p. 274, **1935**.
- BEATIE (J.). — Anaesthesia and analgesia in Labour. *Lancet*, n° 3731, p. 36-38, **1933**.
- BENGOLEA (A. J.), VELASCO SUAREZ (C.). — L'anesthésie dans la chirurgie des voies biliaires. *Bull. Mém. Soc. Nat. Chir.*, n° 35, p. 1374-90, **1934**.
- BLOCH (J. C.). — L'anesthésie splanchnique pour gastrectomie. *Bull. et Mém. Soc. Nat. Chir.*, n° 33, p. 1310-1314, **1934**.
- BOIRON (H.). — Contribution à l'étude de la flore microbienne des ulcérations gastro-duodénale et de son rôle dans l'étiologie des complications pulmonaires post-opératoires. *Thèse Bordeaux*, **1932-33**.
- BRIGHTON (G. R.). — Utilisation de l'avertine en endoscopie. *Ann. d'Oto-Rhino-Laryng.*, n° 3, p. 1060, **1934**.
- CARNOT (P.) et TIFFENEAU (M.). — Sur un nouvel hypnotique, la butyl-éthylmalonylurée. *C. R. Acad. Sc.*, n° 175, p. 241, **1922** ; *Paris Méd.*, n° 45, **1922**.
- CHERBULIEZ (C.). — L'anesthésie de base au Sonéryl sodique (Butyl-éthyl-barbiturate de sodium). *Thèse Paris*, **1934**.
- CHEVASSU (M.). — Les anesthésiques en urologie, *Gaz. des Hôp.*, n° 40, p. 746-51, **1933**.
- CRAMPTON. — Factors, other than anesthetics, affecting Anaesthesia, *Lancet*, vol. 2, n° 5802, p. 1051, **1934**.
- DESMARET. — 600 cas d'anesthésie au Tribromoéthanol et Protoxyde d'azote combinés. *Presse Méd.*, n° 40, p. 811-813, **1934**.
- DESJACQUES. — A propos des complications pulmonaires post-opératoires. *Lyon Chir.*, n° 15, p. 728, **1934**.

- DESPLAS (B.), CHEVILLON (C.). — Modification au masque d'Ombredanne pour inhalation de CO_2 . *Biol. Méd.*, n° 23, p. 430-32 **1933**.
- A propos du Sonéryl sodique comme anesthésique de base. *Paris Méd.*, n° 28, pp. 77, **1933**.
- A propos du Buthyl-Ethyl-Barbiturate de sodium, Sonéryl sodique intra-veineux comme anesthésique de base. *Bull. et Mém. Soc. Nat. Chir.* n° 11, p. 519, **1934**.
- DESPLAS (B.), CHEVILLON (G.), LAUNOY (L.). — Contribution à l'Étude de l'Anesthésie générale par voie intraveineuse au moyen de l'éthoxyéthyl-éthyl-malonylurée (Éthyl-Sonéryl 117, R. P.). Communication Congrès de Bruxelles, juillet 1935). *J. Chir. et Ann. Soc. Belge Chir.*, n° 7, p. 514-519, **1935**.
- DOR A). — Prostatactomie hypogastrique et anesthésie épidurale. (Soc. Chir., Marseille, avril **1934**.)
- ERB K. H. — Kohleensäure inhalation zur Anregung des Atemzentrums bei Alkaloidvergiftungen. *Munch. Med. Woch.* t. LXXV, n° 22, p. 1376-77, **1928**.
- EXNER (A.). — Ueber den Einfluss intravenöser Zuckerinfektionen auf narcosen. *Wien. Klin. Woch.*, t. XXXIV, n° 4, p. 54, **1921**.
- FAIKIN F.). — Beiträge zur intravenösen Hedonal narkose. *Arch. f. Klin. Chir.* t. CL, p. 218-226, **1928**.
- FISSINGER (N.). — Le foie dans les anesthésies chirurgicales. *Gaz. des Hôp.*, n° 40, p. 752-56, **1933**.
- FORGUE. — Précis d'anesthésie chirurgicale. *Doin, Paris*, **1934**.
- FOURNEAUX (St.). — Sur l'anesthésie chirurgicale des animaux par quelques dérivés de la malonylurée *Jouve., Paris*, **1925**.
- FREDET (P.). — L'anesthésie chirurgicale au moyen de l'allylisopropyl malonylurée. *Paris Méd.*, t. XV, n° 49, p. 479-83, **1925**.
- Emploi du Numal pour l'anesthésie générale. *Cong. Soc. Intern. Chir. Madrid.*, Vol 3, p. 205, **1933**.
- L'anesthésie générale chirurgicale au moyen de l'allylisopropyl-malonylurée comme anesthésique de fond et le protoxyde d'azote comme anesthésie de complément. *Bull. Acad. Méd.*, t. CXI n° 1, p. 50-54, **1934**.
- L'Anesthésie au Numal (Communication Congrès Bruxelles, juillet. 1935). *J. Chir. et Am. Soc. Belge Chir.*, n° 7, p. 510-514, **1935**.
- FREDET (P.), FABRE. — Nouvelles recherches sur l'anesthésie générale par les dérivés alcoylés de la malonylurée. *Bull. et Mém. Soc. Nat. Chir.* t. LI, n° 8, p. 263-271, **1925**.
- FREDET (P.), PERLIS (R.). — Recherches sur un nouveau mode d'anesthésie générale. *Bull. Mém. Soc. Nat. Chir.*, t. L, n° 21, p. 789-801, **1924**.
- FRIEDMANN (K.). — Pernokton in der Anstaltspraxis. *Wien. Med. Woch.*, t. LXXXII, n° 27, p. 889-90, **1932**.
- GAUDIER (H.). — Traitement des complications pulmonaires post-opératoires et de l'asphyxie par les anesthésies générales, par les inhalations de CO_2 et O. *Bull. et Mém. Soc. Nat. Chir.*, n° 33, p. 1625-1628, **1931**.
- GAUDY (J.). — Utilisation de l'anesthésie par voie intraveineuse (Rapport

- Congrès Bruxelles, juillet 1935). *J. Chir. et Ann. de la Soc. Belge Chir.*, n° 7, p. 441-443, **1935**.
- HEIM (W.). — Pernokton als Hypnotikum in der Chirurgie. *Munch. Med. Woch.*, t. LXXIX, n° 33, p. 1316-17, **1932**.
- HUGHES (C.). — Anaesthetists and anaesthesia. A general review. *The Practitioner*, n° 130, p. 409-17, **1933**.
- LARDENOIS (L.). — Rôle et emploi du gaz carbonique dans l'anesthésie générale. *Thèse Paris*, **1933**.
- LECASENS (S.). — Le pernocton dans l'anesthésie chirurgicale. *Congr. Soc. Intern. Chir. Madrid*. Vol. 3, p. 834, **1932**.
- LECLERC (G.). — L'anesthésie électrique chez l'homme. (23^e Congrès chir. Paris), p. 665, **1910**.
- Réflexions sur 200 cas d'anesthésie rachidienne à la novocaïne. *Lyon Chir.*, t. XIV, n° 3, p. 479-88, **1917**.
- L'anesthésie à l'éther par la voie rectale. *Soc. des Sc. Méd. de la Côte-d'Or*, **1920**.
- LECLERC (G.), MAUCLAIRE (P.). — Les accidents méningés de l'anesthésie rachidienne (Rapport Mauclaire). *Bull. et Mém. Soc. Nat. Chir.*, Paris, n° 35, p. 1520-29, **1923**.
- LEFILLIATRE. — Accidents d'hypotension en rachi-anesthésie. (42^e Congrès Chir., Paris), p. 1063-1067, **1933**.
- LENORMANT (Ch.). — L'insufflation intra-trachéale de Meltzer et son application à la chirurgie expérimentale et humaine. *J. de Chir.*, t. V, n° 6, p. 945-54, **1910**.
- LERICHÉ (R.). — Étude de 12.559 anesthésies de différents types. *Lyon Chir.*, n° 30, p. 381-84, **1933**.
- LETULLE (R.). — De l'utilité des examens bactériologiques, pré et post-opératoire. *Presse Méd.*, n° 30, p. 600-603, **1934**.
- MARTINAUD (M.). — Crise d'asthme mortelle au cours d'une anesthésie locale, par badigeonnage de la pituitaire avec une solution de Butelline. *Anest. et Anal.*, n° 2, p. 199-202, **1935**.
- MAXWELL (I.). — Biochemistry in relation to anaesthesia. *Med. J. Australia*, p. 626-30, **1933**.
- MONOD (R.). — L'anesthésie en pratique chirurgicale. *Masson, Paris*, **1931**.
- Les principes directeurs de l'anesthésie par voie rectale au tribromoéthanol. *J. Chir.*, t. XXXIX, n° 6, p. 522-43, **1932**.
- MONOD (R.), ARNAL (H.). — La régulation de la respiration par le CO² au cours de l'anesthésie par inhalation et en particulier dans l'anesthésie à l'éther avec l'appareil d'Ombredanne (Rapport Congrès Turin, avril 1935). *Giorn. di Anest. et di Anal.*, t. I, n° 2, p. 147-160, **1935**.
- MOULONGUET (A.), LEROUX-ROBERT (J.). — L'anesthésie générale par voie rectale au tribromo-éthanol, en chirurgie cervico-faciale. *Ann. d'Oto-Rhino-Laryng.*, p. 283, **1934**.
- De la possibilité d'ischémiser le champ opératoire par des injections d'adrénaline au cours de l'anesthésie générale par l'avertine. *Ann. d'Oto-Rhino-Laryng.*, n° 4, p. 320, **1934**.

- NICLOUX (M.). — Anesthésie générale. *Traité de Phys. Norm. et Pathol.* t. IX, p. 495-558, *Masson, Paris*, 1933.
- NITZESCU (I.), IACOBOWICI (J.). — Nouveau procédé d'anesthésie générale : Anesthésie de base par injection intraveineuse de paraldéhyde glucosée. *Presse Méd.*, n° 17, p. 331-333, 1934.
- ORAISON. — Accidents paralytiques consécutifs à la rachianesthésie chez les prostatiques. (34^e Congr. d'Urol., Paris), p. 500-505, 1934.
- PASCALIS. — La syncope adrénalino-chloroformique. (42^e Congr. Chir., Paris), p. 1086-1089, 1933.
- PETIT (G.), PERLIS (R.). — Anesthésie du chien par l'allyl-isopropyl-barbiturique. Conclusions des recherches sur l'anesthésie par les barbiturates de diéthylamine. *Rev. de Path. Comp. et d'Hyg. génér.* t. XXV, p. 868-71, 1925.
- PERLIS (R.). — Sur un nouveau mode d'anesthésie par voie I. V. en obstétrique et chirurgie. *Presse Méd.*, n° 65, p. 675-76, 1924.
- PERRIN (G.). — Un nouveau procédé d'anesthésie générale. Étude clinique de 100 anesthésies rectales par l'avertine. *Thèse Paris*, 1932.
- PIÉTRI (Simon). — La Butyl-éthyl-malonylurée, Sonéryl. Étude chimique, pharmacologique, clinique. *Thèse Paris*, 1923.
- PRIMROSE (W. B.). — Closed Anaesthesia. *Brit. Med. J.*, n° 3842, p. 339-43, 1934.
- QUATRE (J. H.), WHEATLEY (A. H. M.). — Narcosis and Oxidations of the Brain. *Proc. Roy. Soc. Biol.*, vol. 112, n° B 774, p. 60-79, 1932.
- QUIGNARD. — Anesthésie générale par le somnifène. *Thèse Lyon*, 1925.
- RAMOND (L.). — Pneumopathie post-opératoire. *Presse Méd.*, n° 98, p. 1987-88, 1934.
- RIVERO CARVALLO (J. M.). — La pression artérielle au cours de l'anesthésie et de certaines interventions chirurgicales. *Thèse Paris*, 1932.
- SCHACHTER (B.). — Contribution à l'étude de l'association Scopolamine-Chloralose, *Thèse Paris*, 1934.
- SCHNEYDER. — Contribution à l'étude de l'anesthésie générale. *Thèse Paris*, 1932.
- SCHOTTE (A.). — Note sur le syndrome syncopal de la rachi-anesthésie, mécanisme de la bradycardie et de la faiblesse respiratoire. *Presse Méd.*, n° 40, p. 819, 1934.
- SHIPWAY (N.). — Notes sur l'anesthésie à l'avertine dans les opérations sur les voies respiratoires supérieures. *J. Laryng. Otol.*, June 1933 ; et in *Méd. J. Australia*, 4 nov. 1934, t. CCIV et in *Ann. d'Oto-Rhino-Laryng.*, p. 1059, 1934.
- TAVERNIER. — Anesthésie intraveineuse (Communication Congrès Bruxelles juillet 1935). *J. Chir. et Ann. Soc. Belge Chir.*, n° 7, p. 539-540, 1935.
- TIFFÉNEAU et LAYRAUD. — Sur un nouvel hypnotique : la butyl-éthyl-malonylurée. *Bull. des Sc. Pharm.*, n° 3, p. 130, 1924.
- TOURNEUX (J. P.). — L'injection anté-opératoire de Pantopon. *Concours Méd.*, p. 1404-06, 1931.
- VIGNES. — A propos de la note sur le tremblement pendant l'anesthésie générale. *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXVI, Vol. 1, p. 418, 1922.

III. — BARBITURIQUES

- ABBATECOLA (B.). — Études sur l'éphrédrine comme antidote pharmacodynamique dans le barbiturisme aigu. *La Riforma Med.*, t. L, n° 43, 1934.
- ALDAY REDONNET (T.). — Recherches comparatives sur l'action pharmacodynamique des dérivés de l'acide barbiturique. *Arch. Int. Pharm. Thérap.*, Vol 25, p. 241-253, 1910.
- Contribution à l'Étude Pharmacodynamique et toxicologique du Somnifène. *Arch. Intern. Pharm. et Thérap.*, Vol 30, p. 324-351, 1925.
- BARDET (D.). — Contribution à l'étude des hypnotiques uréiques. *Bull. Gén. Thérap.*, t. CXXII, n° 1, p. 27-32, n° 4, p. 173-205, 1921.
- BARIÉTY (M.). — A propos du traitement adjuvant dans les intoxications par les barbituriques : un cas d'asphyxie œdémateuse guéri par la saignée et l'oubaïne. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. Hôp.*, n° 27, p. 1270, 1933.
- BARLOW (D. W.), DUNCAN (J. T.), GLEDHILL (J. D.). — The premedication values of Avertin, Nembutal, Phanodorm and Pernocton, in relation to Nitrous oxide anesthesia. *J. of Pharm., Exp. Ther.*, n° 41, p. 367, 1931.
- BARRIS (R. M.), MAGOUN (H. W.). — A reducing substance in the urine of the cat under Nembutal anaesthesia. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, t. XXIX, p. 684, 1932.
- BEER (de E. J.), HYOIT (A. M.). — The retard anesthetic effects of some derivatives of urea. *J. of Pharm. Exp. Ther.*, n° 52, p. 211-16, 1934.
- BERIEL, BARBIER (J.). — Le rhumatisme gardénalique. *Presse Méd.*, n° 4, p. 67-68, 1934.
- BERTRAND-FONTAINE (M^{me}), CLAASS (A.). — Intoxication par une dose massive de véronal, traitement strychné intensif, guérison. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp.*, n° 26, p. 1177, 1933.
- BRULE (M.). — Intoxication par le gardénal traitée par de hautes doses de strychnine. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp.*, n° 28, p. 1328, 1933.
- CARRIÈRE (G.), HURIEZ (C.), WILLOQUET (P.). — Le traitement actuel du barbiturisme aigu. Recherches expérimentales sur l'antidotisme gardénal-coramine et gardéual-alcool, *Gaz. des Hôp.*, t. LVII, n° 41, 1934.
- Comas barbituriques. *Soc. Méd. du Nord.*, 29 janvier 1935.
- CHAUCHARD. — Analyse chronaximétrique de l'antagonisme entre les barbituriques et la strychnine sur le système nerveux central. *C. R Soc. Biol.*, t. XLV, p. 1584-1587, 1934.
- CHAVANY (J. A.). — Le barbiturisme aigu, toxicose neuro-végétative. *Presse Méd.*, n° 97, p. 1958-60, 1934.
- COHEN (L. H.), GILDEA (E.). — Manifestations physiologiques des intoxications épisodiques par les barbituriques. *Arch. of Neur. and Psych.*, t. XXXI, n° 6, 1934.
- COUTIÈRE (J.). — De la détermination des constantes de toxicité et d'acti-

- vité de quelques dérivés de la série barbiturique. *Thèse Pharmacie, Paris 1932.*
- DERVIEUX (F.), DESEILLE (H.), MELISSINOS. — Coloration rose du cadavre dans l'intoxication barbiturique. *Soc. Méd. Lég. de France*, 14 mai 1934.
- ESCHBACH (H.). — Intoxication par le gardénal, guérison par injection de strychnine à hautes doses. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp.*, n° 26, p. 1183, 1933.
- FLANDIN (Ch.), BERNARD (J.). — Intoxication barbiturique mortelle, malgré l'injection de 1 gr. 30 de strychnine en 67 heures. Essai de traitement par les inhalations de carbogène. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp.*, n° 32, p. 1556, 1933.
- FLANDIN (Ch.), JOLY (Fr.), CARLOTTI. — La signification pronostique de la fièvre et des réactions leucocytaires dans les intoxications barbituriques. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp.*, n° 29, p. 1381, 1933.
- FLANDIN (Ch.), JOLY (F.), BERNARD (J.). — L'intoxication par les somnifères (intoxication barbiturique). Doin, Paris, 1934.
- HARVIER P., ANTONELLI J. — Note sur le traitement par la strychnine des intoxications barbituriques. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp.*, n° 26, p. 1184, 1933.
- HERWICK (R. P.). — Further studies on Barbiturates extraction. *J. of Pharm. Exp. Ther.*, t. XLII, p. 268, 1931.
- ISAAC GEORGES (P.). — Guérison soudaine d'une intoxication barbiturique par une injection intraveineuse de sérum glucosé hypertonique. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp.*, n° 27, p. 1271, 1933.
- JACQUET (P.), DELARUE (J.). — Intoxication fébrile par le Dial. Fièvre barbiturique. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp.*, n° 85, p. 1213-1215, 1927.
- JACQUET P. — La fièvre barbiturique. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp.*, n° 3 p. 1466, 1933.
- KOPPANYI (Th.), MURPHY (W. S.), KROP (S.). — Studies on barbiturates. *Arch. Intern. Pharm. Ther.*, vol. 46, p. 76-96, 1933.
- KOPPANYI (Th.), DILLE (J.), KROP (S.). — Studies on barbiturates. *J. of Pharm. Exp. Ther.*, t. LII, p. 121-128 et p. 223-230, 1934.
- LAUNOY (L.). — Détermination de la K. de toxicité et d'activité des différents dérivés barbituriques. Principes de comparaison et résultats. *J. de Phys. et Path. Gén.*, n° 30, p. 364-68, 1932.
- LE LOUPP (Ch.). — Les accidents dus aux barbituriques. *Thèse Paris*, 1934.
- LOUBIÈRE (J.). — Contribution à l'étude du syndrome d'intoxication par les barbituriques et de son traitement nouveau. *Thèse Paris*, 1934.
- MALONEY (A. H.), FITCH (R. H.), TATUM (A. L.). — Picrotoxin as an antidote in acute poisoning by the shorter acting barbiturates. *J. of Pharm. Exp. Ther.*, t. XLI, p. 465, 1931.
- MALONEY (A. H.), TATUM (A. L.). — Picrotoxin as an antidote in acute poisoning by the longer acting barbiturates. *J. of Pharm. Exp. Ther.* t. XLIV, p. 337, 1932.
- MALONEY (A. H.). — Étude comparative de l'action antidote de la picro-

- toxine, de la strychnine, de la cocaïne dans l'intoxication aiguë par les barbituriques. *J. of Pharm. Exp. Ther.*, t. XLIX, p. 133, **1933**.
- MARX, HELLEMET. — Iso-amyléthyl barbituric acid and its effects on the excretion of water. *J. of Pharm. Exp. Ther.*, t. XLI, p. 483, **1931**.
- MASSIÈRE (R.), BEAUMONT (G.). — Contribution à la physiologie thérapeutique des intoxications barbituriques. *Presse Méd.*, n° 4, p. 4-7, **1935**.
- MASSONNET (J.). — De l'antagonisme barbituriques-strychnine et de son application en thérapeutique. *Thèse Paris*, **1934**.
- MÉNÉTREL (B.). — Les injections intra-veineuses de carbone dans l'intoxication aiguë par les barbituriques. *Paris Méd.*, n° 8, p. 169-174, **1935**.
- ELSINITZ D', BALESTRE, BRUGUIÈRE, RAIBAUDI. — Effets paradoxaux de la strychnine à hautes doses dans deux cas simultanés d'intoxication barbiturique. *Bull. Mém. Soc. Hôp.*, n° 31, p. 1458, **1933**.
- PAGNIEZ (Ph.), PLICHET (A.), SALLES (P.). — A propos du traitement des intoxications par les barbituriques. *Bull. Mém. Méd. Hôp.*, n° 31, p. 1451, **1933**.
- PARAF (J.), DELAY (J.), MACREZ (Cl.). — Les accidents du traitement strychnique de l'intoxication barbiturique. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp.*, n° 31, p. 1462-64, **1933**.
- PAULY, BERGOUIGNAN. — Sur le traitement des intoxications barbituriques par la strychnine. *Soc. Méd. Chir. Bordeaux*, 12 mars **1934**.
- RAMOND (L.), DELAY (J.). — A propos du traitement des empoisonnements barbituriques. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp.*, n° 31, p. 1464, **1933**.
- RIVET (L.), SAMBRON (J.). — A propos des intoxications barbituriques et spécialement de la fièvre barbiturique. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp.*, n° 31, p. 1460, **1933**.
- SEEVERS (M. H.), TATUM (A. L.). — Chronic experimental barbital poisoning. *J. of Pharm. Exp. Ther.*, t. XLII, p. 215, **1931**.
- SWANSON (E. E.), SHONLE (H. A.). — The oral, rectal and intravenous administration of sodium iso-amytal-ethyl barbiturate (amytal). *J. of Pharm. Exp. Ther.*, t. XLI, p. 289, **1931**.
- TARDIEU (A.). — Intoxication aiguë par le véronal et les autres dérivés de la malonylurée (barbiturisme). *Thèse Paris*, **1924**.
- TREMOLIÈRES (F.), TARDIEU (A.). — Rôle du foie dans le barbiturisme. *Bull. Méd. de Paris*, n° 41, p. 1085, **1928**.
- WIKI (B.). — Recherches pharmacodynamiques sur les somnifères de la série barbiturique. *Arch. Intern. Pharm. Ther.*, t. XXVII, fasc. 1-2, p. 117-161, **1922**.
- WILLOQUET (P.). — Les intoxications aiguës par les barbituriques (revue générale et recherches expérimentales). *Thèse Lille*, **1934**.

IV. — PHYSIOLOGIE ET PHARMACODYNAMIE

- BECCARI. — Sur l'existence d'une sensibilité pulmonaire. Rapport Assoc. Phys., t. X, p. 934, **1934**.
- BOUCKAERT (J. J.), REGNIERS (P.). — Calcémie, Parathyroïdectomie, hormone parathyroïdienne, vitamine D et réflexes vasomoteurs du sinus carotidien. *Arch. Intern. Pharm. Ther.*, t. XXXIX, p. 225-44, **1930**.

- BOUCKAERT (J. J.), NOWAK (S. J. G.). — Réflexes du sinus carotidien et de la pression du liquide céphalo-rachidien. *C. R. Soc. Biol.*, t. CXVI, p. 644, 1934.
- BOVET (D.), SIMON (A.). — Prolongation de la narcose par la piperino-méthyl-benzodioxane et les dérivés voisins amino-couramanes phenoxy-éthylamines sympathicolytiques. *C. R. Soc. Biol.*, t. CXVII, p. 858, 1934.
- BOVET (D.), SIMON (A.) DEPIERRE (F.). — Actions centrales analgésique et sédative des amino-éthyl-benzodioxanes, des amino-couramanes et des phénoxéthylamines sympathicolytiques. *C. R. Soc. Biol.*, t. CXVII, p. 961, 1934.
- BOVET (D.). — Les actions sédatives et analgésiques piperisonométhyl benzodioxane (F. 933) et des dérivés voisins chez l'animal. *Anest. et Anal.*, n° 1, p. 21-37, 1935.
- BOVET (D.), MADERNI (P.). — Action sympathicolytique de quelques amines à fonction éther-oxyde phénoline (idem yohimbine et ergotamine). *C. R. Soc. de Biol.*, t. CXIV, p. 980, 1933.
- BRAUN, MENENDEZ (E.). — L'influence du diencéphale sur la pression artérielle. *Revis. Argentine de Cardiol.*, n° 5, p. 337, 1934 ; in *Pres. Méd.*, n° 56, 1935.
- BREMER (F.). — « Cerveau isolé » et physiologie du sommeil. *C. R. Soc. Biol.*, t. CXVIII, n° 12, p. 1235-1244, 1935.
- BRULÉ (M.), HILLEMANT (P.), DELARUE (J.). — A propos d'un cas d'asthme mortel. Étude anatomo et physio-pathologique. *Ann. Anat. Path.*, t. XII, p. 769-785, 1935.
- CORDIER (D.). — Les inhalations d'oxygène et d'acide carbonique dans la thérapeutique des intoxications par les gaz suffocants. *Presse Méd.*, n° 28, p. 561-63, 1934.
- COURDOUAN. — Un accélérateur des combustions cellulaires : la nitrophénine. *Progrès Méd.*, n° 14, 1933.
- COUTURAT (P.). — Vagotonine et régulation de la pression artérielle. *Presse Méd.*, n° 21, p. 426, 1933.
- DELARUE (J.), JUSTIN-BESANÇON (L.), BARDIN (P.). — Le rôle du système nerveux vaso-moteur dans le déterminisme des infarctus pulmonaires emboliques. *Ann. Anat. Path.*, t. XII, n° 6, p. 682-710, 1935.
- FLANDIN (Ch.), BERNARD (J.). — Notes sur la posologie de la strychnine chez les alcooliques. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp.*, n° 32, p. 1547, 1933.
- FOURNEAU (E.), BOVET (D.). — Recherches sur une nouvelle série d'anesthésiques locaux quinoléiniques. Étude pharmacologique de la (8/1 diéthylamine) 22 Diméthyl propylamino 6 éthoxyquinoléine. *Arch. Intern. Pharm. Thér.*, t. XLI, p. 178, 1933.
- GAUTRELET (J.), GAUTRELET (M.). — Le conditionnement physiologique de la réaction de Schick. *Presse Méd.*, n° 48, p. 961-62, 1935.
- GOINARD. — Différence de toxicité d'une même substance injectée dans les artères et dans les veines. *C. R. Soc. Biol. d'Alger*, t. CXVIII, n° 7, p. 689, 1935.
- IIENSCHEN. — Schnell schützende (tachyphylaklischen) voranasthesie und tachyphylaklische Veneninjektion. *Der Chirurg.*, n° 7, p. 255, 1934.

- Hess (W.-R.). — Le Sommeil (*C. R. Soc. Biol.*, t. CVII, n° 25, p. 1333 1350, 1931.
- Hesse (E.). — Zur biologischen Wertbeshummung der Analgetica und ihrer Kombinationen. *Arch. Exp. Path. Pharm.*, t. CLVIII, p. 233, 1930.
- HEYMANS (C.), BOUCHAERT (J. J.), BERT (P.). — Mécanisme du collapsus circulatoire. Influence des traumatismes et de la rachianesthésie sur les réflexes circulatoires sinocarotidiens. *C. R. Soc. Biol.*, t. CXII, p. 714, 1933.
- JOLLY. — Sang, propriétés générales et morphologiques. *Traité de Phy-Norm. et Pathol.*, t. VII, p. 43, 1931.
- KILLIAN (H.), SCHWORER (G.). — Die kombination von Morphin einigen lokal anasthetika zur Prüfung des Anteiles der analgehischen komponente des Morphins and der gesamtanasthesie. *Arch. Exp. Path. Pharm.*, t. CLXXIII, p. 242, 1932.
- KLIMESSH (Karl). — Parallélisme entre le pouvoir de dissociation des sels de Na et de la vitesse d'action des barbituriques. *Arch. Exp. Path. Pharm.*, t. CLXXII, p. 10, 1933.
- KLUGENFURT (M.), REINHERT (M.). — Die quantitative Bestimmung von Diakoylbarbitursäuren im Harn. *Arch. Exp. Path. Pharm.*, t. CLXV, p. 416, 1932.
- KOHN (R.). — Über den Einfluss des Thyroxins auf die Schlaffmittel-vergiftung. *Klin. Woch.*, n° 26, p. 1101-02, 1933.
- LAUNOY, NICOLLE. — États apnéiques graves, provoqués par la morphine chez le lapin en narcose. *C. R. Soc. Biol.*, t. CIV, p. 1238, 1930.
- LARUELLE (L.). — Les centres végétatifs du diencéphalé médian. Le système végétatif méso-diencephalique. 1^{er} rapport, 14^e réunion Intern. Neurol, 5-6 juin 1934 ; in *Presse Méd.*, n° 71, p. 1391-1392, 1934.
- LÉVY (J.). — Alcoolisme expérimental. Hypersensibilité cellulaire due à l'acidose. *C. R. Acad. des Sc.*, t. CC, n° 12, p. 1069-1072, 1935.
- LÉVY (J.), DITZ (E.). — Sur quelques amines à fonction éther-oxyde-phénolique inversant certaines actions pharmacodynamiques de l'adrénaline. *C. R. Soc. Biol.*, t. CXIV, p. 971, 1933.
- LHERMITTE (J.). — Les syndromes anatomo-cliniques. dépendant de l'appareil végétatif hypothalmique. 3^e rapport. 14^e réunion Intern. Neurol., 5-6 juin 1934. in *Presse Méd.*, n° 72, 1408-1409, 1934.
- LIAN (C.), DEPARIS. — 1) De la dyspnée de Cheyne Stokes. Sa disparition sous l'influence de l'inhalation de gaz carbonique. Le Cheyne Stokes du sommeil ; 2) De la dyspnée de Cheyne Stockes (remarques pathogéniques et thérapeutiques). *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, n° 32, p. 1151-20, 1933.
- LOWENBURG. — Effets de la narcose sur la vitesse de déplacement *in vitro* des leucocytes polynucléaires. *Amer. J. Méd. Soc.*, n° 4, t. CLXXXVIII, 1934.
- LUTEMBACHER (R.). — Les rythmes ventriculaires dans les troubles de conduction. *Presse Méd.*, n° 5, p. 96, 1934.
- LUMIÈRE (A.), SONNERY (S.). — Sur le mode d'action des suspensions de

- carbone introduites dans la circulation. *C. R. Acad. des Sc.*, t. CC, n° 12, p. 999-1002, **1935**.
- MARINESCO (G.), KREINDLER (A.). — Sinus carotidien et excitabilité des centres nerveux. *Bull. Acad. de Méd.*, t. CXIV, n° 27, p. 91-96, **1935**.
- MEERSSEMANN (F.). — Les lésions hépatiques chez le cobaye au cours de l'intoxication aiguë par le phosphore, le chloroforme, le tétrachloréthane. *C. R. Soc. Biol.* (de Lyon), t. CXVII, p. 931-934, **1934**.
- MEERSSEMANN (F.), PERROT (L.), FRANQUE (E.). — Recherches sur l'insuffisance hépatique expérimentale. Le coefficient de Maillard chez le cobaye au cours de l'intoxication aiguë par le tétrachloréthane et le chloroforme. *C. R. Soc. Biol.* (de Lyon), t. CXVII, p. 934-935, **1934**.
- MOLITOR et PICK. — Dualité du lieu d'élection des divers hypnotiques. *Arch. Exp. Path. Pharm.*, t. CXXV, p. 318, **1926**.
- NICHOLAS (J. S.), BARRON (D. H.). — The use of sodium amytal in the production of anesthesia in the rat. *J. of Pharmacol. and Exp. Ther.*, t. XLVI, p. 125, **1932**.
- OBRE (A.). — Action du Butyl-éthyl-malonylurée sur l'excitabilité des centres nerveux. *C. R. Soc. Biol.*, t. C, n° 5, p. 325, 1929 ; t. CXII, n° 2, p. 151, 1933 ; t. CXII, n° 7, p. 642, **1933** ; t. CXIV, n° 31, p. 453, **1933** ; t. CXIV, n° 33, p. 667, **1933**.
- REESE (H. H.). — Method (intrav. Inj. Coramine) to counteract the narcotic and intoxicating effect of barbituric acid drugs (with special reference to sodium Amytal). *Wisconsin. Med. J.*, p. 580-82, **1933**.
- REGNIER (J.), DAVID (R.). — Influence de l'acide salifiant des bases anesthésiques locales sur l'activité anesthésique de différents sels. *Anest. et Anal.*, n° 3, p. 285, **1935**.
- REGNIERS (P.), de VLEESCHOUWER (G.). — Recherches expérimentales sur quelques analeptiques circulatoires et respiratoires. *Arch. Intern. Pharm. Thérap.*, vol. 5, fasc. 1, p. 65-93, **1935**.
- RIGLER (R.), SILBERSTERN (E.). — Zur Physiologie der Wärme regulierung. Der Einflusß sympathikushemmender mittel auf die Körpertemperatur. *Arch. Exp. Path. Pharm.*, t. CXXI, p. 1-22, **1927**.
- RIVOIRE (R.). — Le dinitrophénol. *Presse Méd.*, n° 38, p. 768, **1934**.
- ROBT, WALTON (P.). — The inhibition of diuresis by hypnotics. *Arch. Intern. Pharm. Thérap.*, n° 46, p. 97, **1933**.
- SALANT, NADLER. — Effects of changes of blood pH on reactions of Heart to cocaine. *Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.*, t. XXIV, p. 762, **1927**.
- SCHOERCHER (F.). — Gehirnooperationen und allgemeine chirurgie mit Berücksichtigung der anatomie und Physiologie der Liquorsystems. *Munch. Med. Woch.*, n° 50, p. 1924-28, **1934**.
- SEIFERT (E.). — Zur operationesprognose bei fettleibigen und bei mageren Kranken. *Munch. Med. Woch.*, n° 50, p. 1917-21, **1934**.
- SIVADJIAN (J.). — L'action du diéthylaminométhyl-3-benzodioxane (883 F) et de la corynanthine sur la fièvre provoquée par les agents chimiques. *C. R. Soc. Biol.*, t. CXIV, p. 868, **1933**.
- Contribution à l'étude des médicaments antithermiques. *Thèse Sciences, Paris*, **1935**.

- STARRKENSTEIN (E.), KLIMASCH (K.). — Über die pharmakologische Wirkangun Additions vebrindungen und geruegen. *Arch. Exp. Path. Pharm.*, t. CLXXVI, p. 494, **1934**.
- STENDER (O.), AMSLER (C.) Beitrage zurkermtnis der Morphinge wohnung. *Arch. Exp. Path. Pharm.*, n° 160, p. 195, **1931**.
- TABERN, CHELBERG. — Soneryl, antagonisme avec les anesthésiques locaux. *J. Amer. Chem. Soc.*, n° 55, p. 528, **1933**.
- THOMAS (A.). — La régulation thermique et la région infundibulo-tubérienne. 4^e rapport. 13^e réunion Neurolog. Intern. juin **1934**, in *Presse Méd.*, n° 72, p. 1409, **1934**.
- TIFFENEAU (M.). — La pharmacologie en :
1928, *Paris Méd.*, n° 24, p. 527.
1929, *Paris Méd.*, n° 24, p. 565.
1931, *Paris Méd.*, n° 25, p. 561.
1933, *Paris Méd.*, n° 28, p. 38.
1935, *Paris Méd.*, n° 29, p. 53.
- Sur la teneur du cerveau en substances anesthésiques dans les états expérimentaux d'hypo et d'hypersensibilité à ces substances. *Anest. et Anal.*, n° 3, p. 229, **1935**.
- TIFFENEAU (M.), LÉVY (J.), BROUN (D.). — Influence du Sonéryl sur les épinoches. *Paris Méd.*, n° 25, p. 383, **1930**.
- Influence de l'acidose et de l'alcalose des solutions de tribromo-éthanol dans les anesthésies des tanches par cette substance. *C. R. Soc. Biol.*, t. CXIII, p. 1507-1511, **1933**.
- TOURNAY (A.). — Essai d'orientation neurophysiologique. 2^e rapport, 13^e réunion Neurol. Intern., 5-6 juin **1934**, in *Presse Méd.*, n° 71, p. **1932**, **1934**.
- UNGAR (G.). — Action de la phényléthylmalonylurée sur l'effet périphérique de l'adrénaline. *C. R. Soc. Biol.*, t. CXVII, p. 572-74, **1934**.
- VERCAUTEREN (E.). — Recherches sur la pharmacologie des réflexes vasomoteurs du sinus carotidien. *Arch. Intern Pharm. Thér.*, t. XLII, p. 339-85, **1932**.
- VLEESCHHOUWER (de G.). — Action paralysante du diéthylaminométhylbenzodioxane sur les réflexes vaso-moteurs du sinus carotidien. *C. R. Soc. Biol.*, t. CXV, p. 187, **1934**.
- WALDBOTT (G. L.). — L'allergie mortelle. Le syndrome du choc allergique prolongé. *Arch. of Int. Méd.*, n° 4, p. 597-605, **1934**.
- WATTS (J.). — L'influence de la corticalité cérébrale sur le péristaltisme gastro intestinal. *J. of Amer. Med. Assoc.*, n° 5, p. 355-357, **1935**.
- ZUNZ. — Éléments de pharmacodynamie spéciale. *Masson, Paris*, **1933**.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
HISTORIQUE : L'anesthésie par les barbituriques introduits par voie intraveineuse	5
CHIMIE DE L'EVIPAN	10

PREMIÈRE PARTIE

ETUDE CLINIQUE	15
1. — Technique de l'anesthésie	15
2. — Incidents	38
1) Locaux, ...	38
2) Respiratoires	39
3) Circulatoires	42
4) Nerveux	43
3. — L'agitation	47
4. — Les inégalités de l'anesthésie	59
5. — Les anesthésies complétées et associées	67
6. — Complications post-anesthésiques	71
7. — Accidents	75
1) Respiratoires	75
2) Nerveux	85
3) Cardio-vasculaires	93
4) Accidents mortels	93
8. — Examens de laboratoire : Le sang et les urines après l'anesthésie à l'Evipan en clinique	98
9. — Observations	103

DEUXIÈME PARTIE

ETUDE EXPÉRIMENTALE	133
I. — ETUDE PHYSIOLOGIQUE EXPÉRIMENTALE	135
1. — L'anesthésie chez l'animal	135
2. — Action sur les diverses fonctions	144
3. — Examens de laboratoire : le sang et les urines après l'anesthésie à l'Evipan chez l'animal	167

II. — ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE EXPÉRIMENTALE	170
1. — Technique d'Expérimentation.....	173
2. — Compte rendus anatomo-pathologiques (ch. grenouille, ch. le rat).....	177
3. — Lésions anatomo-pathologiques.....	194
4. — Discussion.....	202
III. — ETUDE PHARMACODYNAMIQUE.....	205
1. — Technique d'expérimentation	205
2. — Plan du travail	207
3. — Action de l'Evipan	209
4. — Synergies : morphine, bromure de Na, glucose	211
5. — Antagonismes : Excitants centraux, coramine, lobeline, strychnine.....	215
6. — Anesthésiques locaux, cocaïne, novocaïne	222
7. — Rapports entre la narcose et les poisons végétatifs.	226
a) Les excitants du sympathique : adrénaline, éphédrine	226
b) Les paralysants du parasympathique : atropine..	232
c) Les paralysants du sympathique : diéthylaminométhylbenzodioxane	235
d) Les excitants du sympathique : esérine, pilocarpine	237
8. — Discussion.....	240
REMARQUE.....	245
CONCLUSIONS	246
BIBLIOGRAPHIE.....	249
1) Evipan	249
2) Anesthésies.....	278
3) Barbituriques	282
4) Physiologie, Phamacodynamie.....	284

